

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY  
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ,  
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ»

XVI Всероссийская ежегодная  
научно-практическая конференция

Том 16, выпуск 5 2023





**ХОХОРИН АРТЕМ ВАЛЕРЬЕВИЧ**

*Министр внутренних дел  
по Республике Татарстан*

Уважаемые коллеги, участники конференции!

От имени Министерства внутренних дел по Республике Татарстан и от себя лично приветствую участников XVI Всероссийской ежегодной научно-практической конференции медико-санитарных частей МВД РФ и Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Наше взаимодействие, сложившееся на протяжении многих лет, позволяет конструктивно решать проблемные вопросы, касающиеся медицинского сопровождения сотрудников и работников Министерства, определять дальнейший путь развития ведомственного здравоохранения.

Убежден, что многолетний опыт сотрудничества медико-санитарной части МВД по Республике Татарстана с научным медицинским сообществом республики, а также ведущими учеными-медиками медико-санитарных частей системы МВД Российской Федерации поможет врачам практического звена продолжать оказывать медицинскую помощь нашим сотрудникам на современном уровне.

Пользуясь возможностью поздравляю коллективы медико-санитарных частей с профессиональным праздником - с Днем медицинской службы МВД России. Меры, направленные на укрепление здоровья личного состава, поддержание служебной и боевой готовности сотрудников, обретают значимую роль, отражаясь на эффективности работы Министерства. Ведомственная медицина должна особое внимание уделять вопросам профилактики и предупредительным мероприятиям по недопущению роста заболеваемости личного состава, обеспечивать на качественном уровне лечебно-реабилитационную помощь сотрудникам, в том числе проходивших службы в особых условиях.

Вы с достоинством выполняете задачи, поставленные перед ведомственным здравоохранением, обеспечивая здоровье и профессиональное долголетие сотрудников органов внутренних дел, а также сотрудников других федеральных органов исполнительной власти, пенсионеров, ветеранов, членов семей.

Желаю достижения намеченных целей, успехов в работе и службе на благо нашего Отечества!

*Министр внутренних дел  
по Республике Татарстан  
генерал-лейтенант полиции*

*А.В. Хохорин*



**МИННУЛЛИН МАРСЕЛЬ МАНСУРОВИЧ**

*Министр здравоохранения  
Республики Татарстан*

От имени Министерства здравоохранения Республики Татарстан приветствую всех участников совместной XVI Всероссийской ежегодной научно-практической конференции медико-санитарных частей МВД РФ с участием врачей Республики Татарстан.

За последние годы проведение конференции стало значимым научно-образовательным событием как для врачей ведомственной медицины, так и для специалистов клиник Министерства здравоохранения республики.

Пандемия новой коронавирусной инфекции внесла свои коррективы, с 2020 года формат конференции изменился и стал проводиться в режиме онлайн, однако, последнее не отразилось на желании участников продолжать на авторитетной площадке делиться практическим опытом и обсуждать актуальные проблемы современной медицины.

Хочу отметить, что содружественно с проведением конференции ежегодно на протяжении более 15 лет выходит в свет выпуск научно-практического журнала «Вестник современной клинической медицины» с материалами конференции. Журнал служит убедительным примером объединения научных сил, профессионального практического опыта. Редакционная коллегия журнала стремится тиражировать лучшие медицинские практики, делиться новыми подходами к обеспечению качества и безопасности медицинской деятельности, а также привлекать в коллектив авторов новое инициативное поколение.

Сегодня в условиях санкционного давления требуются быстрые решения в обеспечении импортозамещения критической продукции для системы здравоохранения. Цифровая трансформация становится реальностью российского здравоохранения. Министерство здравоохранения Татарстана всегда готово к взаимодействию и помощи по решению вопросов, возникающих у ведомственного здравоохранения, учитывая и понимая специфику их работы. Убежден, что сложившиеся отношения будут крепнуть и развиваться ради общей цели – защиты здоровья наших граждан!

Уверен, что работа конференции позволит врачам ознакомиться с новыми подходами в лечении, повысить профессиональные компетенции, наладить эффективный обмен опытом между специалистами.

Желаю организаторам и участникам конференции плодотворной работы, успешного обмена профессиональным опытом и знаниями и, конечно, крепкого здоровья!

*Министр здравоохранения  
Республики Татарстан*

*М.М. Миннуллин*



**СОЗИНОВ АЛЕКСЕЙ СТАНИСЛАВОВИЧ**

*Ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Минздрава России «Казанский государственный медицинский университет»*

Дорогие друзья, коллеги!

Казанский государственный медицинский университет - это университет с богатейшей, более чем 200-летней историей. Профессора, сотрудники Казанского государственного медицинского университета создали целый ряд уникальных научных школ и, тем самым, внесли заметный вклад в развитие мировой науки и становление ее новых направлений.

Взаимодействие между сотрудниками медицинских учреждений Министерства здравоохранения, медицинской службы Министерства внутренних дел и учеными Казанских медицинских ВУЗов - очень показательный пример научно-практического взаимообогащения специалистов, а написание научных статей не только играет существенную роль в подготовке врача, формирует у врача аналитическое мышление, но и помогает видеть то новое, что происходит в медицинской науке.

Современная действительность требует от нас понимания тенденций развития общества, готовности к изменениям образовательной системы. Мы сотрудничали и продолжаем совместно работать по ряду важных направлений. Так на базе медикосанитарной части МВД России по Республике Татарстан работают сотрудники многих кафедр Казанского ГМУ. Эта конференция является уникальной возможностью для нас всех обменяться знаниями, опытом и идеями, которые затем трансформируются в самые современные совместные научные разработки сотрудников МСЧ и ученых Казанского ГМУ и внедряются в работу медикосанитарной части.

Сочетание научной и практической деятельности идет на пользу общему делу и повышению качества медицинской помощи пациентам.

В конференции принимают участие опытные специалисты различных направлений, а также хотелось бы отметить присутствие молодых врачей, ординаторов. География участников широкая - благодаря гибриднему формату проведения конференции - кроме Москвы и Санкт-Петербурга подключено большинство субъектов Приволжского федерального округа, ведущие школы Российской Федерации.

Я уверен, что каждый из вас имеет уникальный вклад и мнение, которое может помочь нам двигаться вперед и достичь больших результатов. Эта конференция предоставляет возможность для общения и сотрудничества между коллегами, а также для создания новых связей и партнерств. Я хотел бы особенно отметить иногородних участников. Ваш интерес к конференции демонстрирует серьезное отношение к нашей общей работе и хотелось бы выразить благодарность организаторам этой конференции, которые сделали это возможным.

Желаю участникам конференции успешной и плодотворной работы!

*Ректор ФГБОУ ВО Казанский  
ГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор*

*А.С. Созинов*



**ХАСАНОВ РУСТЕМ ШАМИЛЬЕВИЧ**

*Директор Казанской государственной медицинской академии - филиала  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Дорогие Коллеги, Друзья!

Всероссийская научно-практическая конференция медико-санитарных частей МВД России и учреждений здравоохранения Республики Татарстан «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики и общемедицинской практике» на протяжении многих лет является одной из наиболее представительных и востребованных научно-практических и образовательных мероприятий в нашей стране. Ежегодно научно-практическая конференция собирает многих единомышленников из числа ученых, научных работников, преподавателей высшей школы, врачей практического здравоохранения. На секциях конференции решаются наиболее важные вопросы управления и организации ведомственного и муниципального здравоохранения в Республике Татарстан, имеющие несомненное научное и прикладное клиническое значение.

В настоящее время научно-практическая конференция стала одним из наиболее значимых мероприятий, является одним из эффективных механизмов повышения профессиональной компетентности специалистов, интересна в свете концепции последипломного непрерывного образования. Обучение новых кадров на базе развернутых здесь кафедр: кардиологии, рентгеноэндovasкулярной и сердечно-сосудистой хирургии, реабилитологии и спортивной медицины, неврологии - является важной неотъемлемой частью деятельности КГМА. Навыки и умения, полученные на пройденных циклах повышения квалификации КГМА позволяюткратно повысить объемы оказываемой реабилитационной помощи на фоне проведения специальной военной операции и появления большого количества раненых, нуждающихся в реабилитации.

С большим удовлетворением хочу отметить те добрые коллегиальные, дружеские отношения, которые сложились между кафедрами КГМА и медикосанитарными частями МВД России.

Уверен, что настоящая научно-практическая конференция значительно обогатит знаниями молодых врачей, позволит обменяться знаниями и опытом клинической работы научно-педагогических работников высшей школы, врачей старшего и среднего поколений.

Горячо приветствую участников конференции и желаю дальнейших успехов в Нашем нелегком труде!

*Директор КГМА - филиала ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН*

*Р.Ш. Хасанов*



**КИЯСОВ АНДРЕЙ ПАВЛОВИЧ**

*Директор Института фундаментальной медицины и биологии  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»*

Уважаемые коллеги!

Сегодня мне впервые предоставлена возможность приветствовать вас в связи с очередным проведением XVI Всероссийской ежегодной научнопрактической конференции медико-санитарных частей МВД РФ с участием врачей Республики Татарстан.

Институт фундаментальной медицины и биологии КФУ один из самых динамично развивающихся институтов университета, целью которого является развитие трансляционной и прецизионной медицины, внедрение достижений современной биомедицины в практическое здравоохранение, подготовка нового поколения врачей, других специалистов сферы здравоохранения. Трансляция новых знаний из научной лаборатории к постели больного не должна растягиваться на годы. Только тесное взаимодействие исследователей и врачей практиков может изменить облик современной медицины. Все достижения в области геномных, протеомных и других омиксных технологий, как и достижения в области регенеративной медицины должны дойти до каждого конкретного клинициста. Именно поэтому взаимодействие и совместная работа научно-образовательных учреждений и клиник, различной ведомственной принадлежности, должны стать трансляционными площадками новых знаний и технологий.

Медико-санитарная часть МВД России по Республике Татарстан располагает многолетним опытом взаимодействия с научно-образовательными медицинскими учреждениями нашей республики, использующими клинический госпиталь, как учебную базу своих кафедр. В настоящее время начата совместная работа по предоставлению клинического госпиталя МСЧ МВД в качестве одной из баз кафедрам Института фундаментальной медицины и биологии КФУ.

Организаторам и участникам конференции желаю не останавливаться на достигнутом, развивать новые компетенции и навыки! Здоровья и профессионального долголетия!

*Директор Института фундамен-  
тальной медицины и биологии КФУ  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик АН РТ*

*А.П. Киясов*



**ФАТЫХОВ РЕНАТ ГАБДУЛЛОВИЧ**

*Начальник Федерального казенного учреждения здравоохранения  
«Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел  
Российской Федерации по Республике Татарстан»*

Дорогие Коллеги, Друзья!

Всероссийская научно-практическая конференция медико-санитарных частей МВД России и учреждений здравоохранения Республики Татарстан «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики и общемедицинской практике» на протяжении многих лет является одной из наиболее представительных и востребованных научно-практических и образовательных мероприятий в нашей стране. Ежегодно научно-практическая конференция собирает многих единомышленников из числа ученых, научных работников, преподавателей высшей школы, врачей практического здравоохранения. На секциях конференции решаются наиболее важные вопросы управления и организации ведомственного и муниципального здравоохранения в Республике Татарстан, имеющие несомненное научное и прикладное клиническое значение.

В настоящее время научно-практическая конференция стала одним из наиболее значимых мероприятий, является одним из эффективных механизмов повышения профессиональной компетентности специалистов, интересна в свете концепции последиplomного непрерывного образования. Обучение новых кадров на базе развернутых здесь кафедр: кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, реабилитологии и спортивной медицины, неврологии - является важной неотъемлемой частью деятельности КГМА. Навыки и умения, полученные на пройденных циклах повышения квалификации КГМА позволяюткратно повысить объемы оказываемой реабилитационной помощи на фоне проведения специальной военной операции и появления большого количества раненых, нуждающихся в реабилитации.

С большим удовлетворением хочу отметить те добрые коллегиальные, дружеские отношения, которые сложились между кафедрами КГМА и медикосанитарными частями МВД России.

Уверен, что настоящая научно-практическая конференция значительно обогатит знаниями молодых врачей, позволит обменяться знаниями и опытом клинической работы научно-педагогических работников высшей школы, врачей старшего и среднего поколений.

Горячо приветствую участников конференции и желаю дальнейших успехов в Нашем нелегком труде!

*Начальник ФКУЗ  
«МСЧ МВД России  
по Республике Татарстан»*

*Р.Г. Фатыхов*

Рецензируемый и реферируемый  
научно-практический журнал  
Издаётся с 2008 г.  
Выходит 6 раз в год + приложения

Импакт-фактор РИНЦ 2023 = 0,728

Решением президиума ВАК научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины» включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в SCOPUS

#### УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной ответственностью  
«Многопрофильный медицинский центр  
«Современная клиническая медицина»  
при участии ФГБОУ ВО «Казанский  
государственный медицинский  
университет» МЗ РФ

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Свидетельство ПИ № ФС 77-53842 от 26.04.2013 г.

Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге  
«Пресса России» 41628  
Каталог Казахстана 41628

#### Адрес редакции и издательства:

420043, Республика Татарстан,  
г. Казань, ул. Вишневского, 57–83,  
тел. +7(843) 291-26-76,  
факс +7(843) 277-88-84,  
тел./факс +7(843) 238-07-35,  
e-mail: vskmjjournal@gmail.com

#### Доступен на сайтах:

web: <http://www.vskmjjournal.org>; [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru);  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru);  
<https://twitter.com/vskmjjournal>

#### Заведующая редакцией

**Амирханова Сурия Викторовна**,  
тел. +7-937-520-99-90,  
e-mail: 17suria@gmail.com

#### Отдел договоров и рекламы

**Руководитель**  
**Амирова Рената Наилевна**,  
тел. +7-903-307-99-47,  
e-mail: renata1980@mail.ru;  
RSCI Author ID: 809932

#### Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

**Шаймуратов Рустем Ильдарович**,  
тел. +7-917-900-55-10,  
e-mail: russtem@gmail.com;  
RSCI Author ID: 652069

#### Международный отдел

**Отдел переводов**  
(английский, немецкий, французский)

**Сунцова Мария Станиславовна**,  
тел. +7-987-268-42-16,  
e-mail: emci2008@gmail.com

Редколлегия журнала  
может не разделять точку зрения авторов  
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная  
клиническая медицина», 2023  
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2023

ISSN 2071-0240 (Print)  
ISSN 2079-553X (Online)

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 16, выпуск 5 2023

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

##### Главный редактор

**Амиров Наиль Багауевич**, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 4**

##### Заместители главного редактора

**Визель Александр Андреевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизио-пульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 25; H-index (SCOPUS) = 10**

**Галевич Альберт Сарварович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог ПФО (**Казань, Россия**), e-mail: [agalavich@mail.ru](mailto:agalavich@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 51; H-index (SCOPUS) = 18**

**Зиганшин Айрат Усманович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (**Казань, Россия**), e-mail: [auziganshin@gmail.com](mailto:auziganshin@gmail.com); RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 22; H-index (SCOPUS) = 21; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17**

**Марио Каззола**, почетный профессор в области респираторной медицины в Римском Университете Тор Вергата, Форум Европейского респираторного общества, главный редактор журналов «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» и «COPD – Research and Practice», первый эксперт по бронходилататорам и четвертый – по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (**Рим, Италия**), e-mail: [mario.cazzola@uniroma2.it](mailto:mario.cazzola@uniroma2.it); **H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

##### Ответственный секретарь

**Ким Зульфия Фаритовна**, канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части ГАУЗ ГКБ №7, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, главный внештатный специалист-кардиолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ (**Казань, Россия**), e-mail: [redaktor.kim@yandex.ru](mailto:redaktor.kim@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; **H-index (РИНЦ, RSCI) = 9; H-index (SCOPUS) = 5**

##### Члены редколлегии

**Альбицкий Валерий Юрьевич**, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (**Москва, Россия**), e-mail: [albicky@nczd.ru](mailto:albicky@nczd.ru); RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 37**

**Амиров Наиль Хабибуллович**, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (**Казань, Россия**), e-mail: [amirovn@yandex.ru](mailto:amirovn@yandex.ru); RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

**Киясов Андрей Павлович**, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (**Казань, Россия**), e-mail: [APKiyasov@kpfu.ru](mailto:APKiyasov@kpfu.ru); RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 17**

**Малеев Виктор Васильевич**, докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (**Москва, Россия**), e-mail: [maleyev@pcr.ru](mailto:maleyev@pcr.ru); ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (РИНЦ) = 39**

**Менделевич Владимир Давыдович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии с курсом педагогики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [mendelevich\\_vl@mail.ru](mailto:mendelevich_vl@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 35; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3**

**Синопальников Александр Игоревич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: [aisyn@ya.ru](mailto:aisyn@ya.ru); RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 33**

**Созинов Алексей Станиславович**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: [sozinov63@mail.ru](mailto:sozinov63@mail.ru); RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 13**

**Угрюмов Михаил Вениаминович**, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (**Москва, Россия**), e-mail: [mugrui@mail.ru](mailto:mugrui@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN РИНЦ: 4570-6612; **H-index** (РИНЦ, RSCI) = **26**

**Фассахов Рустем Салахович**, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (**Казань, Россия**), e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru); SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **19**

**Хабриев Рамил Усманович**, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (**Москва, Россия**), e-mail: [institute@nrph.ru](mailto:institute@nrph.ru); ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **23**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

**Хасанов Рустем Шамильевич**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и палиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (**Москва, Казань, Россия**), e-mail: [kasma.rf@tatar.ru](mailto:kasma.rf@tatar.ru); **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **15**; **WoS** = **7**

#### Иностранные члены редколлегии

**Адо́льфо Бало́йра**, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легкой гипертензии Университета Виго (**Понтеведра, Испания**), e-mail: [adolfo.baloira.villar@sergas.es](mailto:adolfo.baloira.villar@sergas.es); **H-index** (SCOPUS) = **7**

**Бримкулов Нурлан Нургазиевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и тех. наук, заслуженный врач Кыргызской Республики (**Бишкек, Кыргызстан**), e-mail: [brimkulov@list.ru](mailto:brimkulov@list.ru); ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

**Денисова Юлия Леонидовна**, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры периодонтологии Белорусского государственного медицинского университета (**Минск, Республика Беларусь**), e-mail: [denisova\\_yul@mail.ru](mailto:denisova_yul@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **1**

**Жилберт Массард**, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (**Страсбург, Франция**), e-mail: [Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr](mailto:Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr); **H-index** (SCOPUS) = **31**

**Карл-Дитер Хеллер**, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением (**Брауншвейг, Германия**), e-mail: [KD.Heller@hen-bs.de](mailto:KD.Heller@hen-bs.de); **H-index** (SCOPUS) = **16**

**Маджид Сади́г**, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (**Берлингтон, штат Коннектикут, США**), e-mail: [majid.sadigh@yale.edu](mailto:majid.sadigh@yale.edu); **H-index** (SCOPUS) = **7**

**Мелих Эльчин**, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (**Хачеттепе, Турция**), e-mail: [melcin@hacettepe.edu.tr](mailto:melcin@hacettepe.edu.tr); ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

**Назыров Феруз Гафурович**, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (**Ташкент, Узбекистан**), e-mail: [cs75@mail.ru](mailto:cs75@mail.ru); RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

**Тилли Тансей**, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (**Лондон, Великобритания**), e-mail: [t.tansey@gmul.ac.uk](mailto:t.tansey@gmul.ac.uk); ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

**Франтишек Выхочил**, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж (**Лондон, Великобритания**), Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета (**Прага, Чехия**), e-mail: [vyskocil@biomed.cas.cz](mailto:vyskocil@biomed.cas.cz); **H-index** (SCOPUS) = **30**

#### Редакционный совет

**Абдулганиева Диана Ильдаровна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач РТ, гл. специалист-терапевт МЗ РТ (**Казань, Россия**), e-mail: [diana.abdulganieva@kazangmu.ru](mailto:diana.abdulganieva@kazangmu.ru); ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

**Адмакин Олег Иванович**, докт. мед. наук, проф., зам. директора, руководитель Образовательного департамента, зав. кафедрой детской профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, заслуженный врач России (**Москва, Россия**), e-mail: [admakin1966@mail.ru](mailto:admakin1966@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

**Анисимов Андрей Юрьевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [aanisimovbsmp@yandex.ru](mailto:aanisimovbsmp@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **11**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

**Анохин Владимир Алексеевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru); ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (RSCI) = **15**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

**Богданов Энвер Ибрагимович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [enver\\_bogdanov@mail.ru](mailto:enver_bogdanov@mail.ru); **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

**Григорьева Вера Наумовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ (**Нижний Новгород, Россия**), e-mail: [vrgr@yandex.ru](mailto:vrgr@yandex.ru); **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

**Жестков Александр Викторович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (**Самара, Россия**), e-mail: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN РИНЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **12**

**Жиляев Евгений Валерьевич**, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: [zhilyayev@mail.ru](mailto:zhilyayev@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

**Загидуллин Шамиль Зарифович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (**Уфа, Россия**), e-mail: [zshamil@inbox.ru](mailto:zshamil@inbox.ru); RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **15**

**Ичитовкина Елена Геннадьевна**, докт. мед. наук, доцент, гл. психиатр управления медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому обеспечению МВД России (**Москва, Россия**), e-mail: [elena.ichitovckina@yandex.ru](mailto:elena.ichitovckina@yandex.ru); **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

**Мамедов Мехман Нияз оглы**, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НИИЦ ТПМ МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

**Маянская Светлана Дмитриевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [smayanskaya@mail.ru](mailto:smayanskaya@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **14**

**Миллер Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (**Новосибирск, Россия**), e-mail: [miller.olga@list.ru](mailto:miller.olga@list.ru); SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **11**

**Протасов Андрей Дмитриевич**, докт. мед. наук, проф., зав. отделом международного сотрудничества и образования Управления международных отношений, проф. кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (**Самара, Россия**), e-mail: [a.d.protasov@samsmu.ru](mailto:a.d.protasov@samsmu.ru); **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **2**

**Салева Гульшат Тауфиковна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач Республики Татарстан, отличник здравоохранения РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [gulshat.saleeva@kazangmu.ru](mailto:gulshat.saleeva@kazangmu.ru); **H-index** (RSCI) = **15**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

**Сафина Асия Ильдусовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [Safina\\_asia@mail.ru](mailto:Safina_asia@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (Scopus) = **12**

**Сигитова Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (**Казань, Россия**), e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru); RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (Scopus) = **2**; **WoS** = **1**

**Соловьев Андрей Горганьевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный работник высшей школы РФ (**Архангельск, Россия**), e-mail: [ASoloviev1@yandex.ru](mailto:ASoloviev1@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; H-index = 1; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **36**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library Author ID: 635504

**Доступен на сайтах:** web: <http://www.vskmjjournal.org>; [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru); <https://twitter.com/vskmjjournal>

Рукописи не возвращаются, любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Все права защищены. Ответственность за содержание рекламы несет рекламодатель. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

Reviewed  
scientific-practical journal  
Published since 2008  
Is issued 6 times a year + supplements

Impact-factor RSCI 2023 = 0,728

The «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» is recommended for publication of scientific results of PhD research for the degree of doctor and candidate of sciences

The journal is indexed in SCOPUS

#### CONSTITUTORS

Multiprofile Medical Centre  
«Contemporary clinical medicine» Ltd  
with participation of FSBEI HE «Kazan State Medical University» of HM of RF

The journal is registered  
by the Federal Service for Supervision  
of Communication, Information Technology and Mass  
Media (Roskomnadzor).

Certificate ПИ № ФС 77-53842 of 26.04.2013

The languages: russian and english

Subscription index of the journal  
in the «Pressa Rossi» catalogue is 41628  
Catalogue of Kazakhstan is 41628

#### Editorial office and publishers address:

Tatarstan Republic, 420043 Kazan,  
Vishnevsky str., 57–83.

Contacts:

+7(843)291-26-76 (tel.),  
+7(843)277-88-84 (fax),  
+7(843)238-07-35 (tel/fax),  
e-mail: vskmjjournal@gmail.com

#### Available on the websites:

web: <http://www.vskmjjournal.org>;  
[www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru);  
[www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru);  
<https://twitter.com/vskmjjournal>

#### Head of the Editorial Office:

**Suriya V. Amirkhanova,**  
+7-937-520-99-90 (tel.),  
e-mail: 17suriya@gmail.com

#### Marketing department

Contact person –

**Chief Renata N. Amirova,**  
+7-903-307-99-47 (tel.),  
e-mail: renata1980@mail.ru;  
RSCI Author ID: 809932

#### Computer support and web version:

**Chief Rustem I. Shaymuratov,**  
+7-917-900-55-10 (tel.),  
e-mail: russtem@gmail.com;  
RSCI Author ID: 652069

#### International department

Translation department  
(English, German, French)

**Maria S. Suntsova,**  
+7-987-268-42-16 (tel.),  
e-mail: emci2008@gmail.com

Editorial board of the journal may disagree  
with authors' point of view on one  
or another issue

© Multiprofile Medical Centre  
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2023  
© Kazan SMU, 2023

ISSN 2071-0240 (Print)  
ISSN 2079-553X (Online)

# THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 16, issue 5 2023

#### EDITORIAL BOARD

##### Editor-in-chief

**Amirov Nail B.,** D.Med.Sci., Prof. of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 4**

##### Deputies Editor-in-chief

**Vizel Alexander A.,** D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 25; H-index (SCOPUS) = 10**

**Galyavich Albert S.,** D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored Doctor of TR and RF, Head cardiologist of Privoljjsky Federal District (**Kazan, Russia**), e-mail: [agalyavich@mail.ru](mailto:agalyavich@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 51; H-index (SCOPUS) = 18**

**Ziganshin Airat U.,** D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: [auziganshin@gmail.com](mailto:auziganshin@gmail.com); RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 22; H-index (SCOPUS) = 21; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17**

**Mario Cazzola, Prof.,** MD, FERS, Honorary Professor of Respiratory Medicine at the University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, Editor-in-chief of «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» and «COPD – Research and Practice», ranked as the first expert in bronchodilators and fourth in COPD worldwide by Expertscape (**Rome, Italia**), e-mail: [mario.cazzola@uniroma2.it](mailto:mario.cazzola@uniroma2.it); **H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

##### Responsible Secretary

**Kim Zulfiya F.,** C.Med.Sci., deputy chief physician for Medical Affairs of State Clinical Hospital № 7; associate professor of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of the RT, Honored doctor of the Republic of Tatarstan (**Kazan, Russia**), e-mail: [redaktor.kim@yandex.ru](mailto:redaktor.kim@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; **H-index (PIHL, RSCI) = 9; H-index (SCOPUS) = 5**

##### Editorial Board Member

**Albitsky Valery Yu.,** D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (**Moscow, Russia**), e-mail: [albicky@nczd.ru](mailto:albicky@nczd.ru); RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 37**

**Amirov Nail Kh.,** D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (**Kazan, Russia**), e-mail: [amirovni@yandex.ru](mailto:amirovni@yandex.ru); RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

**Kiyasov Andrey P.,** D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (**Kazan, Russia**), e-mail: [APKiyasov@kpfu.ru](mailto:APKiyasov@kpfu.ru); RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 17**

**Maleev Victor V.,** D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (**Moscow, Russia**), e-mail: [maleyev@pcr.ru](mailto:maleyev@pcr.ru); ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN PIHL: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (PIHL) = 39**

**Mendelevich Vladimir D.,** D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: [mendelevich\\_vl@mail.ru](mailto:mendelevich_vl@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 36; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3**

**Sinopalnikov Alexander I.,** D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (**Moscow, Russia**), e-mail: [aisyn@ya.ru](mailto:aisyn@ya.ru); RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 33**

**Sozinov Alexey S.,** D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (**Kazan, Russia**), e-mail: [sozinov63@mail.ru](mailto:sozinov63@mail.ru); RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 13**

**Ugrumov Mikhail V.,** D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (**Moscow, Russia**), e-mail: [mugrumov@mail.ru](mailto:mugrumov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN PIHL: 4570-6612; **H-index (PIHL, RSCI) = 26**

**Fassakhov Rustem S.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru); SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index (RSCI) = 19**

**Khabriev Ramil U.**, D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (**Moscow, Russia**), e-mail: [institute@nriph.ru](mailto:institute@nriph.ru); ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index (RSCI) = 23; H-index (SCOPUS) = 3; WoS = 2**

**Khasanov Rustem Sh.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: [ksma.rf@tatar.ru](mailto:ksma.rf@tatar.ru); **H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 15; WoS = 7**

#### Foreign Members of Editorial Board

**Adolfo Baloira**, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Pontevedra, Spain**), e-mail: [adolfo.baloira.villar@sergas.es](mailto:adolfo.baloira.villar@sergas.es); **H-index (SCOPUS) = 7**

**Brimkulov Nurlan N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (**Bishkek, Kyrgyzstan**), e-mail: [brimkulov@list.ru](mailto:brimkulov@list.ru); ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index (RSCI) = 12; H-index (SCOPUS) = 12; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 11; WoS = 8**

**Denisova Yulia L.**, D.Med.Sci., Prof., Prof. of the Department of periodontology of Belarusian State Medical University (**Minsk, Belar**), e-mail: [denisova\\_yul@mail.ru](mailto:denisova_yul@mail.ru); **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 4; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 18; WoS = 1**

**Gilbert Massard**, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (**Strasbourg, France**), e-mail: [Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr](mailto:Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr); **H-index (SCOPUS) = 31**

**Karl-Dieter Heller**, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (**Braunschweig, Germany**), e-mail: [KD.Heller@hen-bs.de](mailto:KD.Heller@hen-bs.de); **H-index (SCOPUS) = 16**

**Majid Sadigh, Prof.**, University of Vermont (Burlington); Danbury Hospital (**Burlington, Connecticut, USA**), e-mail: [majid.sadigh@yale.edu](mailto:majid.sadigh@yale.edu); **H-index (SCOPUS) = 7**

**Melih Elcin, Assoc. Prof.**, M.D., MSc. Head, Department of Medical Education & Informatics (**Hacettepe, Turkey**), e-mail: [melcin@hacettepe.edu.tr](mailto:melcin@hacettepe.edu.tr); ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

**Nazyrov Feruz G., D.Med.Sci.**, Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (**Tashkent, Uzbekistan**), e-mail: [cs75@mail.ru](mailto:cs75@mail.ru); RSCI Author ID: 392426; **H-index (RSCI) = 13; H-index (SCOPUS) = 2**

**Tilly Tansy**, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (**London E1 4NS, UK**), e-mail: [t.tansy@gmul.ac.uk](mailto:t.tansy@gmul.ac.uk); ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index (SCOPUS) = 14**

**Frantisek Vyskocil**, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, (London, Great Britain), Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (**Prague, the Czech Republic**), e-mail: [vyskocil@biomed.cas.cz](mailto:vyskocil@biomed.cas.cz); **H-index (SCOPUS) = 30**

#### Editorial Council

**Abdulganieva Diana I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, chief therapist specialist of the Ministry of Health of the RT (**Kazan, Russia**), e-mail: [diana.abdulganieva@kazangmu.ru](mailto:diana.abdulganieva@kazangmu.ru); ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index (RSCI) = 20; H-index (SCOPUS) = 6; WoS = 3**

**Adamkin Oleg I.**, D.Med.Sci., Prof., Deputy Director, Head of the Educational Department, Head of the Department of pediatric preventive dentistry and orthodontics of Institute of Dentistry of named after E.V. Borovskiy, Honored Physician of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: [admakin1966@mail.ru](mailto:admakin1966@mail.ru); **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 10; WoS = 8**

**Anisimov Andrey Yu.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: [aanisimovbsmp@yandex.ru](mailto:aanisimovbsmp@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index (RSCI) = 11; H-index (SCOPUS) = 2**

**Anokhin Vladimir A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru); ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index (RSCI) = 15; H-index (SCOPUS) = 6**

**Bogdanov Enver I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: [enver\\_bogdanov@mail.ru](mailto:enver_bogdanov@mail.ru); **H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 9**

**Grigoryeva Vera N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Volga Medical Research University (**Nizhny Novgorod, Russia**) e-mail: [vrgr@yandex.ru](mailto:vrgr@yandex.ru); **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 10; WoS = 8**

**Zhestkov Alexander V.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (**Samara, Russia**), e-mail: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; SPIN PИИЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index (RSCI) = 24; H-index (SCOPUS) = 6; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 12**

**Zhilyayev Evgeniy V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (**Moscow, Russia**), e-mail: [zhilyayev@mail.ru](mailto:zhilyayev@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index (RSCI) = 9; H-index (SCOPUS) = 4; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 7**

**Zagidullin Shamil Z.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (**Ufa, Russia**), e-mail: [zshamil@inbox.ru](mailto:zshamil@inbox.ru); RSCI Author ID: 550432; **H-index (RSCI) = 15**

**Ichitovkina Elena G.**, D.Med.Sci., associate prof., psychiatrist of the Department of Medical Supply of the Department of Supply and Maintenance Ministry of Internal Affairs of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: [elena.ichitovkina@yandex.ru](mailto:elena.ichitovkina@yandex.ru); **H-index (RSCI) = 18; H-index (SCOPUS) = 5**

**Mamedov Mekhman N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of secondary prevention of chronic noninfectious diseases of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (**Moscow, Russia**), e-mail: [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index (RSCI) = 37; H-index (SCOPUS) = 5**

**Mayanskaya Svetlana D.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: [smayanskaya@mail.ru](mailto:smayanskaya@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index (RSCI) = 14**

**Miller Olga N.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSP and PRD of NSMU (**Novosibirsk, Russia**), e-mail: [miller.olga@list.ru](mailto:miller.olga@list.ru); SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index (RSCI) = 11**

**Protasov Andrey D.**, D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of international cooperation and education of the Department of international relations, Prof. of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University (**Samara, Russia**), e-mail: [a.d.protasov@samsmu.ru](mailto:a.d.protasov@samsmu.ru); **H-index (RSCI) = 18; H-index (Scopus) = 4; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 18; WoS = 2**

**Saleeva Gulshat T.**, D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of orthopedic dentistry of Kazan State Medical University, Honored Physician of the Republic of Tatarstan, Honored Healthcare Worker of the Russian Federation (**Kazan, Russia**), e-mail: [gulshat.saleeva@kazangmu.ru](mailto:gulshat.saleeva@kazangmu.ru); **H-index (RSCI) = 15; H-index (SCOPUS) = 3; WoS = 2**

**Safina Asiya I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA – branch of RMACPE (**Kazan, Russia**), e-mail: [Safina\\_asia@mail.ru](mailto:Safina_asia@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index (RSCI) = 12; H-index (Scopus) = 2**

**Sigitova Olga N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru); RSCI Author ID: 527686; **H-index (RSCI) = 9; H-index (Scopus) = 2; WoS = 1**

**Soloviev Andrey G.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of psychiatry and psychology of Northern State Medical University (**Arkhangelsk, Russia**), Honored worker of higher school, e-mail: [ASoloviev1@yandex.ru](mailto:ASoloviev1@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; H-index = 1; SPIN 2952-0619; **H-index (RSCI) = 36; H-index (SCOPUS) = 6; WoS = 3; E-library Author ID: 635504**

**Available on the websites:** web: <http://www.vskmjournals.org>; [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru); <https://twitter.com/vskmjournals>  
The manuscripts are not given back, any copy without editorial board's written permission is not allowed. All rights reserved. Advertiser is responsible for publicity's content. All medicines, medical products and medical equipment, mentioned in publication, have registration certificates.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели системного воспалительного ответа у больных впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной инфекции COVID-19

**Абдуллаев Р.Ю.** (Россия, Москва), **Шорохова В.А.** (Россия, Москва),  
**Комиссарова О.Г.** (Россия, Москва).....7

Центральная сенситизация при псориатическом артрите  
**Акулинушкина Е.Ю.** (Россия, Казань), **Якупова С.П.** (Россия, Казань), **Якупов Э.З.** (Россия, Казань), **Иванова Л.В.** (Россия, Ижевск), **Брагина Т.А.** (Россия, Ижевск),  
**Максимов Н.И.** (Россия, Ижевск).....16

Особенности течения внебольничной пневмонии и оценка эффективности комплексной терапии  
**Горбунов А.Ю.** (Россия, Ижевск), **Бобылева Е.С.** (Россия, Ижевск), **Сучкова Е.В.** (Россия, Ижевск), **Филимонов А.М.** (Россия, Ижевск), **Соловьева А.А.** (Россия, Ижевск),  
**Ганжа Т.В.** (Россия, Ижевск).....22

Сравнительная оценка эффективности лечения раневой боли с применением трансмембранных технологий после срединной лапаротомии  
**Конторов К.В.** (Россия, Красноярск), **Здзиковецкий Д.Э.** (Россия, Красноярск), **Борисов Р.Н.** (Россия, Красноярск), **Никифорова Е.Д.** (Россия, Красноярск), **Гриценко Д.А.** (Россия, Красноярск),  
**Овсиенко Д.В.** (Россия, Красноярск).....30

Зубочелюстные аномалии у детей дошкольного возраста в зависимости от типа семьи и морфофункционального развития ребенка  
**Хадыева М.Н.** (Россия, Казань), **Галиуллин А.Н.** (Россия, Казань),  
**Якимова Ю.Ю.** (Россия, Казань).....35

Исходы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца: проспективное 5-летнее исследование  
**Хазова Е.В.** (Россия, Казань), **Булашова О.В.** (Россия, Казань),  
**Амиров Н.Б.** (Россия, Казань).....42

## ОБЗОРЫ

Перспективы разработки новых оригинальных антисептических средств на основе усниновой кислоты  
**Крылов И.А.** (Россия, Архангельск), **Кубасова Е.Д.** (Россия, Архангельск), **Корельская Г.В.** (Россия, Архангельск),  
**Кубасов Р.В.** (Россия, Архангельск).....53

Современный взгляд на генетические аспекты развития язвенной болезни  
**Курамшина О.А.** (Россия, Уфа), **Батракова К.В.** (Россия, Уфа), **Тувалева Л.С.** (Россия, Уфа), **Шуваева Л.Г.** (Россия, Уфа), **Нигматуллин Р.Х.** (Россия, Уфа), **Кутуев З.З.** (Россия, Уфа),  
**Самсонова Я.Е.** (Россия, Уфа).....59

Роль изменений редокс-статуса в патогенезе хронического лимфолейкоза  
**Осиков М.В.** (Россия, Челябинск), **Коробкин Е.А.** (Россия, Челябинск), **Федосов А.А.** (Россия, Москва),  
**Синеглазова А.В.** (Россия, Казань).....65

Реконструкция поперечной запястной связки в лечении синдрома запястного канала. Обзор литературы  
**Панкратов А.С.** (Россия, Самара), **Князев Н.А.** (Россия, Самара), **Ключников А.С.** (Россия, Самара), **Потапов А.Н.** (Россия, Самара),  
**Опенченко К.А.** (Россия, Самара).....72

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Особенности динамики и структуры профессиональной заболеваемости в Республике Татарстан  
**Берхеева З.М.** (Россия, Казань), **Имамов А.А.** (Россия, Казань), **Игнатанс Е.В.** (Россия, Казань),  
**Сабитова М.М.** (Россия, Казань).....78

Эпидемиологическая ситуация и выявляемость ВИЧ-инфекции в Архангельской области за 2012-2021 гг.  
**Калинин А.Г.** (Россия, Архангельск), **Санников А.Л.** (Россия, Архангельск), **Кубасов Р.В.** (Россия, Архангельск),  
**Петрова Т.Е.** (Россия, Архангельск), **Репина А.А.** (Россия, Архангельск), **Ясак А.С.** (Россия, Архангельск),  
**Мартынова Н.А.** (Россия, Архангельск),  
**Кубасова Е.Д.** (Россия, Архангельск).....86

Анализ ценообразования на лекарственные препараты, произведенные в Уральском Федеральном округе  
**Петров А.Л.** (Россия, Екатеринбург), **Шарафиева Э.Р.** (Россия, Екатеринбург), **Нужина М.П.** (Россия, Екатеринбург),  
**Гаврилов А.С.** (Россия, Екатеринбург),  
**Андреанова Г.Н.** (Россия, Екатеринбург).....92

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай токсозараза взрослого с отеком гортани и ангиотеками  
**Мотырева А.И.** (Россия, Ижевск), **Храбров И.С.** (Россия, Ижевск), **Осипанова В.О.** (Россия, Ижевск),  
**Файзуллина Д.Э.** (Россия, Ижевск).....97

Клиническое значение непарной передней мозговой артерии  
**Шнякин П.Г.** (Россия, Красноярск), **Протопопов А.В.** (Россия, Красноярск), **Ботов А.В.** (Россия, Красноярск),  
**Литвинюк Н.В.** (Россия, Красноярск), **Тюменцев Н.В.** (Россия, Красноярск),  
**Воронковский И.И.** (Россия, Красноярск).....102

Абсцесс головного мозга в сочетании с субдуральной эмпиемой в рамках осложнения острого гнойного полисинусита (клинический случай)  
**Шубин Д.И.** (Россия, Москва), **Карпова А.А.** (Россия, Москва),  
**Никитин П.А.** (Россия, Москва).....107

## КОГДА ВЕРСТАЛСЯ НОМЕР

Вероятность изменения показателей функции внешнего дыхания при развитии ХОБЛ в зависимости от количества выкуриваемых сигарет на фоне гормональных изменений при беременности  
**Дзюбайло А.В.** (Россия, Самара),  
**Лотков В.С.** (Россия, Самара).....113

Факторы тромбоэмболического риска у пациентов терминальной стадией ХБП с диализной терапией и неклапанной фибрилляцией предсердий по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и уровню D-димера  
**Кецко Ю.Л.** (Россия, Самара), **Жестков А.В.** (Россия, Тольятти), **Сукач Г.А.** (Россия, Тольятти), **Сорокина Н.И.** (Россия, Тольятти), **Якубов Л.Я.** (Россия, Тольятти), **Иванов А.В.** (Россия, Тольятти), **Сухов В.Ю.** (Россия, Тольятти),  
**Попов М.А.** (Россия, Самара).....120

Современные мировые тенденции развития высшего медицинского образования в США, Великобритании, Франции и Китае  
**Протасов А.Д.** (Россия, Москва),  
**Стародубцева Е.С.** (Россия, Москва),  
**Мошляк Г.А.** (Россия, Москва),  
**Жестков А.В.** (Россия, Самара).....127

# CONTENTS

## ORIGINAL RESEARCH

Systemic inflammation response findings in past-COVID-19 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis  
**Abdillaev R.Y.** (Russia, Moscow),  
**Shorokhova V.A.** (Russia, Moscow),  
**Komissarova O.G.** (Russia, Moscow).....7

Central sensitization in psoriatic arthritis  
**Akulnushkina E.Y.** (Russia, Kazan),  
**Yakupova S.P.** (Russia, Kazan),  
**Yakupov E.Z.** (Russia, Kazan),  
**Ivanova L.V.** (Russia, Izhevsk),  
**Bragina T.A.** (Russia, Izhevsk),  
**Maksimov N.I.** (Russia, Izhevsk).....16

Features of the course of community-acquired pneumonia and evaluation of the effectiveness of complex therapy  
**Gorbunov A.Y.** (Russia, Izhevsk), **Bobyleva E.S.** (Russia, Izhevsk), **Suchkova E.V.** (Russia, Izhevsk), **Filimonov A.M.** (Russia, Izhevsk), **Solovieva A.A.** (Russia, Izhevsk),  
**Ganzha T.V.** (Russia, Izhevsk).....22

Comparative evaluation of the effectiveness of wound pain treatment using transmembrane technologies after median laparotomy  
**Kontorev K.V.** (Russia, Krasnoyarsk), **Zdzitovetsky D.E.** (Russia, Krasnoyarsk), **Borisov R.N.** (Russia, Krasnoyarsk), **Nikiforova E.D.** (Russia, Krasnoyarsk), **Gricenko D.A.** (Russia, Krasnoyarsk),  
**Ovsienko D.V.** (Russia, Krasnoyarsk).....30

Preschool children dentoalveolar deformities depending on family types and morphofunctional child development  
**Khadyeva M.N.** (Russia, Kazan),  
**Galiullin A.N.** (Russia, Kazan),  
**Yakimova J.Y.** (Russia, Kazan).....35

Outcomes of chronic heart failure in patients with coronary heart disease: a prospective 5-year study  
**Khazova E.V.** (Russia, Kazan),  
**Bulashova O.V.** (Russia, Kazan),  
**Amirov N.B.** (Russia, Kazan).....42

## REVIEWS

Prospects for designing new, usnic acid-based innovator antiseptics  
**Krylov I.A.** (Russia, Arkhangelsk),  
**Kubasova E.D.** (Russia, Arkhangelsk),  
**Korelskaya G.V.** (Russia, Arkhangelsk),  
**Kubasov R.V.** (Russia, Arkhangelsk).....53

Contemporary view of the genetic aspects of ulcer disease development  
**Kuramshina O.A.** (Russia, Ufa), **Batrakova K.V.** (Russia, Ufa),  
**Tuvalova L.S.** (Russia, Ufa), **Shuvaeva L.G.** (Russia, Ufa),  
**Nigmatullin R.K.** (Russia, Ufa), **Kutuev Z.Z.** (Russia, Ufa),  
**Samsonova Y.E.** (Russia, Ufa).....59

Role of redox status changes in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia  
**Osikov M.V.** (Russia, Chelyabinsk),  
**Korobkin E.A.** (Russia, Chelyabinsk),  
**Fedosov A.A.** (Russia, Moscow),  
**Sineglazova A.V.** (Russia, Kazan).....65

Reconstruction of the transverse carpal ligament in the treatment of carpal tunnel syndrome. Literature review  
**Pankratov A.S.** (Russia, Samara), **Knyazev N.A.** (Russia, Samara), **Klyuchnikov A.S.** (Russia, Samara), **Potapov A.N.** (Russia, Samara),  
**Openchenko K.A.** (Russia, Samara).....72

## HEALTH ORGANIZATION

Special aspects of the occupational morbidity time profile and structure in the Republic of Tatarstan  
**Berheeva Z.M.** (Russia, Kazan),  
**Imamov A.A.** (Russia, Kazan),  
**Ignatans E.V.** (Russia, Kazan),  
**Sabitova M.M.** (Russia, Kazan).....78

Epidemiological situation and detection of HIV infection in the Arkhangelsk region in 2012-2021  
**Kalinin A.G.** (Russia, Arkhangelsk), **Sannikov A.L.** (Russia, Arkhangelsk), **Kubasov R.V.** (Russia, Arkhangelsk), **Petrova T.E.** (Russia, Arkhangelsk), **Repina A.A.** (Russia, Arkhangelsk), **Yasak Alina S.** (Russia, Arkhangelsk), **Martynova N.A.** (Russia, Arkhangelsk),  
**Kubasova E.D.** (Russia, Arkhangelsk).....86

Analysis of pricing for drugs manufactured in the Ural Federal District  
**Petrov A.L.** (Russia, Ekaterinburg), **Sharafieva E.R.** (Russia, Ekaterinburg), **Nuzhina M.P.** (Russia, Ekaterinburg),  
**Gavrilov A.S.** (Russia, Ekaterinburg),  
**Andrianova G.N.** (Russia, Ekaterinburg).....92

## CLINICAL CASE

A clinical case of toxocariasis in an adult with laryngo- and angioedemas  
**Motyeva A.I.** (Russia, Izhevsk),  
**Hrabrov I.S.** (Russia, Izhevsk),  
**Osipanova V.O.** (Russia, Izhevsk),  
**Fayzullina D.E.** (Russia, Izhevsk).....97

Clinical relevance of azygos anterior cerebral artery  
**Shnyakin P.G.** (Russia, Krasnoyarsk),  
**Protopopov A.V.** (Russia, Krasnoyarsk),  
**Botov A.V.** (Russia, Krasnoyarsk),  
**Litvinyuk N.V.** (Russia, Krasnoyarsk),  
**Tyumentsev N.V.** (Russia, Krasnoyarsk),  
**Voronkovskiy I.I.** (Russia, Krasnoyarsk).....102

Brain abscess and subdural empyema within the complication of acute pyogenic sinusitis: a clinical case  
**Shubin D.I.** (Russia, Moscow),  
**Karpova A.A.** (Russia, Moscow),  
**Nikitin P.A.** (Russia, Moscow).....107

## WHEN THE NUMBER WAS MADE UP

Probability of changes in the respiratory function indicators in the development of COPD, depending on the number of cigarettes smoked and associated with pregnancy-related hormone fluctuations  
**Dzyubailo A.V.** (Russia, Samara),  
**Lotkov V.S.** (Russia, Samara).....113

Thromboembolic risk factors in dialysis patients with end-stage chronic kidney disease and non-valvular atrial fibrillation by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and D-dimer level  
**Ketsko Y.L.** (Russia, Togliatti), **Zhestkov A.V.** (Russia, Samara),  
**Sukach G.A.** (Russia, Togliatti), **Sorokina N.I.** (Russia, Togliatti),  
**Yakubov L.Y.** (Russia, Togliatti), **Ivanov A.V.** (Russia, Togliatti),  
**Sukhov V.** (Russia, Togliatti),  
**Popov M.A.** (Russia, Samara).....120

Contemporary global trends in the development of higher medical education in the USA, Great Britain, France, and China  
**Protasov A.D.** (Russia, Moscow),  
**Starodubtseva E.S.** (Russia, Moscow),  
**Moshlyak G.A.** (Russia, Moscow),  
**Zhestkov A.V.** (Russia, Samara).....127

## ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

**АБДУЛЛАЕВ РИЗВАН ЮСИФОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-9105-9264; Scopus Author ID: 15051804600; Researcher ID: R-1889-2018; SPIN-код: 4535-2302; докт. мед. наук, профессор, заведующий отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, ФГБНУ «ЦНИИТ», адрес: Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2; e-mail: rizvan0403@yandex.ru

**ШОРОХОВА ВИОЛЕТТА АНДРЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7143-3204; Scopus Author ID: 55183564500; Researcher ID: IQX-1544-2023; SPIN-код: 8154-7188; канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, ФГБНУ «ЦНИИТ», адрес: Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2; e-mail: shelakova.07@inbox.ru

**КОМИССАРОВА ОКСАНА ГЕННАДЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4427-3804; Scopus Author ID: 15051823500; SPIN-код: 6006-6732; докт. мед. наук, заместитель директора по научной и лечебной работе, ФГБНУ «ЦНИИТ», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2; профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО Российского национального исследовательского Университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

**Реферат. Введение.** Известно, что как у больных туберкулезом, так и больных COVID-19 развивается системный воспалительный ответ с изменениями в показателях реактантов острой фазы, клинического анализа крови и системе гемостаза и фибринолиза. **Цель.** Изучить в сравнительном аспекте уровень реактантов острой фазы, показателей клинического анализа крови и маркеров состояния систем гемостаза и фибринолиза, у впервые выявленных больных туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование 60 больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2: 30 пациентов с легкой степенью тяжести и 30 больных со средней и тяжелой степенью тяжести. В группу сравнения вошли 30 больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Контрольную группу составили 47 здоровых добровольцев. Изучали частоту изменений и медиану лабораторных показателей при поступлении в стационар. **Результаты и обсуждение.** Было установлено, что в группах больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени выраженности показатели системного воспалительного ответа - С-реактивного белка, фибриногена и СОЭ были значимо выше как по сравнению с группой больных, не перенесших, так и перенесших легкой степени выраженности инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. При этом наблюдался гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза и фибринолиза, о чем свидетельствовали наиболее высокие значения D-димера у этих пациентов. **Заключение.** Развитие туберкулезного процесса у больных после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести, в отличие от больных, не перенесших инфекцию, вызванной SARS-CoV-2, сопровождается выраженным системным воспалительным ответом и гиперкоагуляционным сдвигом с разрывом внутрисосудистого свертывания крови.

**Ключевые слова:** туберкулез, SARS-CoV-2, системный воспалительный ответ, реактанты острой фазы, гемостаз и фибринолиз.

**Для ссылки:** Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Шорохова В.А. Показатели системного воспалительного ответа у больных впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной инфекции COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.7-15. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).7-15.

## SYSTEMIC INFLAMMATION RESPONSE FINDINGS IN PAST-COVID-19 PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

**ABDULLAEV RIZVAN Y.**, ORCID ID: 0000-0002-9105-9264; Scopus Author ID: 15051804600; Researcher ID: R-1889-2018; SPIN-код: 4535-2302; D. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central TB Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alleya, 2; e-mail: rizvan0403@yandex.ru

**SHOROKHOVA VIOLETTA A.**, ORCID ID: 0000-0002-7143-3204; Scopus Author ID: 55183564500; Researcher ID: IQX-1544-2023; SPIN-код: 8154-7188; C. Med. Sci, Junior Researcher, of the Department of Pathomorphology, Cell Biology and Biochemistry, Central TB Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alleya, 2; e-mail: shelakova.07@inbox.ru

**KOMISSAROVA OKSANA G.**, ORCID ID: 0000-0003-4427-3804; Scopus Author ID: 15051823500; SPIN-код: 6006-6732; D. Med. Sci., Deputy Director for Scientific and Medical Work, Central TB Research Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alleya, 2.; Professor of the Department of phthiology of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova St., 1.; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

**Abstract. Introduction.** It is known that both tuberculosis patients and COVID-19 patients develop a systemic inflammatory response with changes in the indicators of acute phase reactants, clinical blood analysis and the hemostasis and fibrinolysis system. **Aim.** To study in a comparative aspect, the level of acute phase reactants, clinical blood counts and markers of the state of hemostasis and fibrinolysis systems in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis who had and did not have an infection caused by SARS-CoV-2. **Material and Methods.** A retrospective study was conducted in 60 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who had an infection caused by SARS-CoV-2: 30 patients with mild severity and 30 patients with moderate and severe severity. The comparison group included 30 patients who had not suffered an infection caused by SARS-CoV-2. The control group consisted of 47

healthy volunteers. We studied the frequency of changes and the median of laboratory parameters upon admission to the hospital. **Results and discussion.** It was found that in the groups of patients who had an infection caused by SARS-CoV-2 of moderate and severe severity, the indicators of the systemic inflammatory response - C-reactive protein, fibrinogen and ESR were significantly higher compared to both the group of patients who had not undergone and who have had a mild infection with SARS-CoV-2. At the same time, a hypercoagulable shift was observed in the system of hemostasis and fibrinolysis, as evidenced by the highest values of D-dimer in these patients. **Conclusion.** The development of a new tuberculosis process in patients after an infection caused by SARS-CoV-2, of moderate and severe severity, is accompanied by a systemic inflammatory response with the simultaneous development of a hypercoagulation shift, the severity of which is higher compared to patients who have had an infection caused by SARS-CoV-2, of mild severity.

**Key words:** tuberculosis, SARS-CoV-2, systemic inflammatory response, acute phase reactants, hemostasis and fibrinolysis.

**For reference:** Abdillaev RU, Komissarova OG, Shorokhova VA. Systemic inflammation response findings in past-COVID-19 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 7-15.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).7-15.

**В**ведение. Системный воспалительный ответ (СВО) включает в себя синтез и высвобождение в кровь реактантов острой фазы (РОФ), изменения в системе гемостаза и фибринолиза и клиническом анализе крови. В настоящее время в литературе накоплен достаточный объем данных, свидетельствующих о развитии СВО у больных COVID-19 с выбросом в циркуляцию одного из чувствительных РОФ – С-реактивного белка (СРБ) [1-5]. По данным разных авторов повышение уровня СРБ при COVID-19 колеблется от 56,4% до 85,6% [6,7]. При этом выраженность повышения СРБ была тесно взаимосвязана с тяжестью течения COVID-19 [8,9]. В работе Кауа Т., et al (2021) было обнаружено, что уровень СРБ был выше среди пациентов с тяжелым/критическим течением заболевания COVID-19 по сравнению с пациентами с нетяжелым течением (114 mg/L и 19 mg/L;  $p < 0,001$ ) [10]. По данным Guan W.J., et al (2020) уровень СРБ повышался более 10 мг/л у 56,4% пациентов при легком течении COVID-19 и у 81,5% - при тяжелом течении процесса [7]. В исследовании Luo X., et al (2020) говорится о том, что уровни СРБ у пациентов, умерших от COVID-19, были в 10 раз выше, чем у выживших [11]. По данным Абдуллаев Р.Ю. и соавт. (2022), у всех больных с крайне тяжелым течением COVID-19 имел место выраженный системный воспалительный ответ, об этом свидетельствовало повышение уровня СРБ и прокальцитонина у всех 100,0% пациентов [12]. Вместе с тем, в литературе имеется и ряд противоречивых исследований, по результатам которых не было зафиксировано существенных различий в уровне СРБ среди пациентов легкой, тяжелой и критической степени тяжести [13,14].

Также в литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что в рамках СВО у больных COVID-19 наблюдаются изменения в некоторых показателях клинического анализа крови [10,15]. Liu Y., et al (2020), обследовав больных с инфекцией COVID-19, обнаружили, что среди показателей клинического анализа крови ускорение СОЭ выявлялось в 85%, а снижение уровня гемоглобина (Г) в 50% случаев [16]. В работе Kurt C., et al (2022) установлено, что доля пациентов с COVID-19, у которых зафиксирован повышенный уровень СОЭ, составила 80,2% [15]. В работе Кауа Т., et al (2021) было обнаружено, что уровень СОЭ был выше среди

умерших по сравнению с выжившими (69,5 мм/ч и 39 мм/ч;  $p < 0,001$ ) и среди пациентов с тяжелым/критическим заболеванием по сравнению с пациентами с нетяжелым течением COVID-19 (66,5 мм/ч и 35,5мм/ч;  $p < 0,001$ ) [10]. По данным Абдуллаева Р.Ю. и соавт. (2022) при крайне тяжелом течении COVID-19 наблюдается снижение Г у 66,7% пациентов [12].

У больных COVID-19 в рамках СВО также наблюдаются изменения в системе гемостаза и фибринолиза, что подтверждается достаточным объемом информации в научной литературе [17-21]. Так, Tang N., et al (2020), установили, что среди умерших от COVID-19 больных по сравнению с выжившими при поступлении были выявлены значительно более высокие уровни D-димера (2,12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  и 0,61  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), продуктов распада фибрина (7,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  и 4,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), более длительное протромбиновое время (ПВ) (15,5 sec и 13,6 sec) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (44,8 sec и 41,2 sec соответственно) [21]. При этом выраженность этих изменений зависела от тяжести течения COVID-19. Han H., et al (2020), изучив свертывающую функцию крови у 94 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, установили, что значения D-димера и фибриногена (Ф) были выше в группе пациентов с тяжелой степенью течения SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами с более легкими формами (10,36 mg/L и 0,26 mg/L; 5,02 g/L и 2,90 g/L соответственно) [22]. В работе Глыбочко П.В. и соавт. (2020) было показано, что уровни Ф и D-димера были более высокими в группе умерших больных по сравнению с группой выживших (5,3 г/л и 5,1 г/л; 930 нг/мл и 117,5 мг/мл соответственно) [23]. Абдуллаев Р.Ю. и соавт. (2022), установили, что при крайне тяжелом течении COVID-19 отмечался гиперкоагуляционный сдвиг с внутрисосудистым свертыванием крови. По данным авторов показатель АЧТВ укорачивался у 66,7% больных, уровень Ф повышался у 63,0%, а D-димера – у 90,7% пациентов [12].

В литературе имеются работы, в которых сообщается о стойком снижении тромбоцитов (Т) при тяжелой форме COVID-19 [12, 24-26]. Примечательно, что также сообщалось об увеличении количества Т во время инфекции SARS-CoV-2, хотя и у ограниченной части пациентов [27]. Т играют реша-

ющую роль в функционировании систем гемостаза и фибринолиза, а также участвуют в других физиологических и патологических процессах, в том числе в поддержании целостности сосудов во время воспаления [28].

Как видно из приведенных данных, у больных COVID-19 развивается СВО с изменениями в показателях РОФ, клинического анализа крови и системы гемостаза и фибринолиза. При этом выраженность этих изменений тесно связана с тяжестью COVID-19. Развитие туберкулезного процесса также сопровождается системным воспалительным ответом. При этом наблюдается рост уровня РОФ и гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза, который сопровождается явлениями латентно протекающего внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) [2,6,29]. Учитывая это обстоятельство, представляет большой интерес как меняются эти показатели при развитии вновь выявленного туберкулезного процесса после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 легкой, средней и тяжелой степени.

**Цель исследования.** Изучить в сравнительном аспекте уровень реактантов острой фазы, показателей клинического анализа крови и маркеров состояния систем гемостаза и фибринолиза, у впервые выявленных больных туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование 90 больных впервые выявленным туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2022 г. Пациенты были разделены на три группы.

Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с впервые выявленным туберкулезом легких, наличием положительного мазка из ротоглотки на выявление РНК к вирусу SARS-CoV-2, установленным легким, среднем или тяжелым течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2, согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» [30].

Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, хронические заболевания в стадии декомпенсации, сахарный диабет, злокачественные новообразования, алкоголизм, наркомания, беременность.

Исследование по дизайну проспективное, когортное. В первую группу были включены 30 больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, во вторую - 30 больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести; в третью - 30 больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести. Для оценки влияния перенесенной инфекции, вызванную SARS-CoV-2 на проявления СВО, больные набирались таким образом, чтобы по полу, возрасту, клинико-рентгенологическим и лабораторным характеристикам туберкулезного процесса значимо

не различались. Доля лиц мужского пола в первой группе составила 60%, женского - 40%, во второй группе - соответственно 60% и 40,0%, а в третьей группе - 53,3% и 46,7%. Возраст больных во всех группах колебался от 18 до 60 лет, но большинство во всех трех группах составили лица до 50 лет. Частота встречаемости пациентов с различными формами туберкулеза легких во всех группах была одинаковой. Чаще встречались больные с туберкулемами - 40,0%. Частота встречаемости больных с фиброзно-кавернозным в каждой группе составила 26,8%. Инфильтративный туберкулез наблюдался у 23,3% пациентов. Реже встречались больные с очаговым, кавернозным и цирротическим туберкулезом легких (3,3%, 3,3% и 3,3% в каждой группе соответственно). Распад в легочной ткани наблюдался у 50,0% в первой группе, у 40% - во второй и у 46,7% - в третьей группе больных. Бактериовыделение выявлялось у 63,3% пациентов в первой, у 60,0% - во второй, у 63,3% - в третьей группе больных. Доля больных с сохраненной чувствительностью МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) была 66,7% как в первой, так и во второй группе, а в третьей группе составила 50,0%. Частота встречаемости пациентов с устойчивостью к изониазиду в первой, второй и третьей группе составила 13,3%, 10,0% и 10,0%, с МЛУ - 16,7%, 20,0% и 26,7%; с ШЛУ - 3,3%, 3,3% и 13,3% соответственно.

В группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, разной степени тяжести давность перенесенной COVID-19 (время с момента выздоровления от COVID-19 до поступления в клинику по поводу туберкулеза легких) колебалась от 3 до 6 месяцев.

Всем больным в условиях стационара проводилось детальное клинико-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование. Выраженность СВО оценивали по содержанию в сыворотке крови СРБ, Ф. Также изучали изменения некоторых показателей клинического анализа крови: Г, количество лейкоцитов (Л) и СОЭ.

Оценку плазменной системы гемостаза проводили по показателям АПТВ, тромбинового времени (ТВ), ПВ и концентрации Ф. Антисвертывающую систему оценивали по активности антитромбина III (АТIII), фибринолитическую - по концентрации D-димеров. Также оценивали некоторые показатели клинического анализа крови, которые свидетельствуют об изменениях в тромбоцитарном звене системы гемостаза: количество Т, показатель тромбокрита (ТК) и значения относительной ширины распределения тромбоцитов по объему (ШРТ).

Исследования лабораторных показателей проводили при поступлении в клинику ФГБНУ «ЦНИИТ» до начала противотуберкулезной химиотерапии. Референсные значения исследованных лабораторных показателей установлены при обследовании 47 здоровых добровольцев.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и

Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом. У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Базы данных пациентов была создана при помощи программ Microsoft Excel пакета Microsoft Office и SPSS Statistics, версия 27. Для оценки распределения значений применялись критерии Колмогорова – Смирнова, а также графическое сравнение нормального распределения с фактическим и оценка отклонения распределения от нормально по показателям асимметрии и эксцесса. Для описания количественных данных, применяли медиану (Me)

и процентилю. Рассчитывали 25-й (P25) и 75-й (P75) процентилю (Q1 и Q3 соответственно). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин проводили, используя критерии Манна-Уитни. Для описания качественных данных использовали частоту и доли (в %), с которыми те или иные значения качественных признаков встречаются в выборке. Для оценки значимости различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ частоты встречаемости отклонений в показателях уровня СРБ, Ф и клинического анализа крови представлен в табл.1.

Таблица 1

**Частота изменений показателей СВО у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, при поступлении в стационар до начала химиотерапии (в %)**

Table 1

**The frequency of changes in systemic inflammatory response indicators in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who have and have not had an infection caused by SARS-CoV-2 upon admission to the hospital before the start of chemotherapy (in %)**

Показатели	Больные впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)						Больные впервые выявленным туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести (n=30)						Больные впервые выявленным туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени (n=30)					
	норма		снижение		повышение		норма		снижение		повышение		норма		снижение		повышение	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
		1		2		3		4		5		6		7		8		9
СРБ	19	63,3	-	-	11	36,7	16	53,3	-	-	14	46,7	5	16,7	-	-	25	83,3
Ф	15	50,0	9	30,0	6	20,0	12	40,0	3	10,0	15	50,0	13	43,3	7	23,3	10	33,4
Г	27	90,0	1	3,3	2	6,7	28	93,3	2	6,7	-	-	23	76,7	7	23,3	-	-
Л	27	90,0	1	3,3	2	6,7	28	93,4	1	3,3	1	3,3	28	93,4	1	3,3	1	3,3
СОЭ	24	80,0	-	-	6	20,0	20	66,7	-	-	10	33,3	19	63,3	-	-	11	36,7

Как видно из приведенных данных, в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, повышение уровня СРБ встречалось статистически значимо чаще, чем среди больных с легкой степенью тяжести COVID—19 (83,3% и 46,7%;  $\chi^2 = 29,89$ ;  $p=0,00001$ ), а также по сравнению с больными, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (83,3% и 36,7%;  $\chi^2 = 44,08$ ;  $p=0,00001$ ).

Частота встречаемости повышенного уровня фибриногена была статистически значимо выше в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-COV-2 легкой степени тяжести, по сравнению с группой больных, не перенесших COVID-19 (соответственно 50,0% и 20,0%;  $\chi^2 = 19,78$ ;  $p=0,0001$ ). При тяжелом течении повышение уровня Ф наблюдалось в 33,4% случаев, что также было значимо выше по сравнению с пациентами, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (соответственно 33,4% и 20,0%;  $\chi^2 = 4,97$ ;  $p=0,03$ ).

Доля больных со сниженным уровнем гемоглобина крови была значимо выше в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, по сравнению с группой больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой степени и с группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (23,3% и 6,7%;  $\chi^2 = 10,04$ ;  $p=0,002$  и 23,3% и 3,3%;  $\chi^2 = 17,68$ ;  $p=0,00003$  соответственно).

Частота встречаемости лейкоцитоза в сравниваемых группах пациентов значимо не различалась.

Повышение уровня СОЭ значимо чаще отмечалось в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой тяжести, по сравнению с больными, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (33,3% и 20,0% соответственно;  $\chi^2 = 4,33$ ;  $p=0,05$ ). Частота повышения показателя СОЭ у больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, составила 36,7%, что также было значимо выше

по сравнению с пациентами, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (соответственно 36,7% и 20,0%;  $\chi^2 = 7,09$ ;  $p=0,011$ ).

Результаты исследования колебаний уровня СРБ, Ф и показателей клинического анализа кро-

ви у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, при поступлении в стационар до начала химиотерапии представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Уровень маркеров системного воспалительного ответа у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, при поступлении в стационар до начала химиотерапии (Me (Q1; Q3))**

Table 2

**Level of markers of systemic inflammatory response in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who have and have not had an infection caused by SARS-CoV-2 upon admission to the hospital before the start of chemotherapy (Me (Q1; Q3))**

Показатели, Ед. изм.	Здоровые добровольцы n=47	Больные туберкулезом легких, не перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)	Больные туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести (n=30)	Больные туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени (n=30)	P
		1	2	3	
СРБ, мг/л	1,5(1;5,2)	3(2;15,2)	3 (2; 19,7)	8 (4,75; 62,5)*	P1.2-3<0,05
Ф, г/л	3,01 (2,0;3,65)	3,01 (2,0;4,0)	3,63 (2,92;4,18)*	3,37(3;4,25)	P1.2<0,05 P1.3<0,05
Г, г/л	140 (121;141)	138,5(123,2;148,0)	134,5 (122,0;146,2)	131 1* (114,7;148,2)	-
Л, х 109/л	6,5 (4,0;7,0)	6,0 (4,0;7,25)	6,5 (5,3;7,9)	6,15 (5;9)	-
СОЭ, мм/час	15(3,5;26,0)	14,5(3,5;45,0)	18 (10,0; 71,2)	29 (15,7; 52,5)*	P1.3<0,05

Примечание: \*различия со здоровыми статистически значимы

Note: \*differences with healthy people are statistically significant

Как видно из представленных данных, уровень СРБ в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени был значимо выше, как по сравнению с группой здоровых добровольцев, группой больных не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, так и с группой больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой степени.

Содержание фибриногена было значимо выше в группах больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой, средней и тяжелой степени тяжести, как по сравнению с группой здоровых добровольцев, так и группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Уровень фибриногена у больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, был в пределах вариантов нормы.

Уровень гемоглобина в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени, был, значимо ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев. Вместе с тем, у больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, содержание гемоглобина в крови значимо не различалось от здоровых добровольцев.

Показатели количества лейкоцитов в сравниваемых группах были в пределах вариантов нормы и значимо между собой не различались.

Показатель СОЭ у больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 был в пределах вариантов нормы. Вместе с тем, показатель СОЭ был статистически значимо выше в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести, как по сравнению с группой здоровых добровольцев, так и группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Анализ частоты встречаемости различных отклонений в показателях систем гемостаза и фибринолиза представлен в табл. 3.

Установлено, что укорочение показателя АПТВ, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, достоверно чаще наблюдалось в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, по сравнению с группой больных, как перенесших инфекцию легкой степени выраженности (соответственно 40,0% и 26,7%;  $\chi^2=4,43$ ;  $p=0,05$ ), так и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (соответственно 40,0% и 16,7%;  $\chi^2=14,29$ ;  $p=0,0002$ ). Доля больных с укорочением показателя АПТВ в группах больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести и не перенесших эту инфекцию значимо не различались (16,7% и 26,7% соответственно;  $\chi^2=3,01$   $p=0,11$ ). Увеличение показателя АПТВ, которое свидетельствовало о гипокоагуляционном сдвиге, встречалось значимо чаще в

Частота встречаемости изменений в показателях систем гемостаза и фибринолиза у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, при поступлении в стационар до начала химиотерапии (в %)

Table 3

Frequency of occurrence of changes in indicators of hemostasis and fibrinolysis systems in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who have and have not had an infection caused by SARS-CoV-2 upon admission to the hospital before the start of chemotherapy (in %)

Показатели	Больные впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)						Больные впервые выявленным туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести (n=30)						Больные впервые выявленным туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени (n=30)					
	норма		снижение		повышение		норма		снижение		повышение		норма		снижение		повышение	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
		1		2		3		4		5		6		7		8		9
АПТВ	18	60,0	5	16,7	7	23,3	19	63,3	8	26,7	3	10,0	13	43,3	12	40,0	5	16,7
ПВ	23	76,7	7	23,3	-	-	21	70,0	9	30,0	-	-	23	76,7	7	23,3	-	-
АТIII	24	80,0	2	6,7	4	13,3	25	83,4	1	3,3	4	13,3	15	50,0	2	6,7	13	43,3
Ф	15	50,0	9	30,0	6	20,0	12	40,0	3	10,0	15	50,0	13	43,3	7	23,3	10	33,4
ТВ	30	100,0	-	-	-	-	30	100,0	-	-	-	-	29	96,7	1	3,3	-	-
D-димер	16	53,3	-	-	14	46,7	14	46,7	-	-	16	53,3	10	33,3	-	-	20	66,7
Т	29	96,7	-	-	1	3,3	26	86,7	-	-	4	13,3	26	86,7	-	-	4	13,3
ТК	30	100	-	-	-	-	30	100	-	-	-	-	30	100	-	-	-	-
ШРТ	30	100	-	-	-	-	30	100	-	-	-	-	30	100	-	-	-	-

группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, по сравнению с группой больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой степени тяжести (соответственно 23,3% и 10,0%;  $\chi^2 = 6,13$ ;  $p=0,02$ ).

Изменения в показателях ПВ наблюдались только в виде его укорочения. Было установлено, что частота встречаемости удлинения показателя ПВ, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, составляла 23,3%, в группе пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой степени тяжести – в 30,0% и в группе больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 тяжелой степени выраженности – в 23,3% случаев ( $p>0,05$ ).

Анализ частоты колебаний АТ III показал, что повышение его уровня, которое свидетельствовало об компенсаторном гипокоагуляционном сдвиге, статистически значимо чаще выявлялось у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести как по сравнению с группой больных, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести, так и с группой больных, не перенесших инфекцию эту инфекцию (43,3% , 13,3% и 13,3% соответственно;  $\chi^2 = 22,32$ ;  $p=0,0003$ ). Снижение показателя АТIII, которое свидетельствовало о гиперкоагуляцион-

ном сдвиге, наблюдалось у небольшого количество больных во всех трех группах.

Уровень Ф был повышен значимо чаще в группах больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой, средней и тяжелой степени по сравнению с больными, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Больные с изменениями в показателях ТВ в группах больных впервые выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, и перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 легкой степени тяжести, не наблюдались. В группе пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести укорочение ТВ, которое свидетельствовало о гиперкоагуляционном сдвиге, наблюдалось только у одного (3,3%) больного.

Статистически значимые различия между сравниваемыми группами обнаружены и при анализе частоты колебаний показателя системы фибринолиза – D-димера. Так, повышенный уровень D-димера встречался статистически значимо чаще в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, чем среди больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (соответственно 66,7% и 46,7%;  $\chi^2 = 8,12$ ;  $p=0,006$ ).

Частота встречаемости повышенного количества Т была значимо выше в группах больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфек-

цию, вызванную SARS-CoV-2 разной степени тяжести по сравнению с группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (13,3% и 3,3% и 13,3% и 3,3% соответственно;  $\chi^2=6,79$ ;  $p=0,016$ ).

Пациенты с изменениями в показателях ТК и ШРТ в сравниваемых группах не наблюдались. До-

стоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось.

Результаты исследования значений и амплитуды индивидуальных колебаний абсолютных значений показателей системы гемостаза и фибринолиза представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Медиана показателей систем гемостаза и фибринолиза у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших и не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, до начала противотуберкулезной химиотерапии (Me (Q1; Q3))**

Table 4

**Median indicators of hemostasis and fibrinolysis systems in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis who had and did not have an infection caused by SARS-CoV-2 before the start of anti-tuberculosis chemotherapy (Me (Q1; Q3))**

Показатели, Ед. изм.	Здоровые добровольцы	Больные туберкулезом легких, не перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (n=30)	Больные туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени тяжести (n=30)	Больные туберкулезом легких, перенесшие инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени (n=30)	P
		1	2	3	
АПТВ, сек	36,9 (33;41)	35 (32,5;39,25)	34 (32,0;38,0)	34,5 (32;40)	
ПВ, сек	13,0 (12,5;15,2)	11,4 (11,0;12,0)*	11,6 (10,8;12,4)*	11,5 (11,0;12,0)*	
АТIII, %	100 (97;115)	106 (98,0;115,2)	105 (94,7; 113,0)	108,5 (99;119)*	
Ф, г/л	3,01 (2,0;3,65)	3,01 (2,0;4,0)	3,63 (2,92;4,18)*	3,37(3;4,25)	P1.2<0,05 P1.3<0,05
ТВ, сек	19 (18;21)	18 (17,0;19,0)	19 (18,0;20,0)	18(17;19)	
D-димер, мг/л	0,25 (0,2;0,5)	0,32 (0,2;0,65)	0,56 (0,25;1,08)	1,12(0,3;2,9)*	P1.3<0,05
T, x 109/л	250 (200;400)	240 (209,25;262,25)	259,5 (211,5;309,2)	250 (183,2;322,2)	
ТК, %	0,27 (0,2;0,32)	0,18 (0,16;0,21)	0,2 (0,15;0,24)	0,17 (0,14; 0,22)	
ШРТ	14 (11,3;15,2)	11,4 (11;12,25)*	11,3 (10,8; 11,9)*	11,6 (10,75;13,0)*	

Примечание: \*различия со здоровыми статистически значимы

Note: \*differences with healthy people are statistically significant

Установлено, что медианы показателя АПТВ во всех трех группах значимо не различались от здоровых добровольцев. Показатели ПВ во всех группах были значимо укорочены по сравнению со здоровыми. Вместе с тем, значимых различий между сравниваемыми группами не наблюдалось. Показатель АТ III только у больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести был значимо выше по сравнению со здоровыми. Различия между сравниваемыми группами пациентов были не значимыми. Содержание Ф было значимо повышено в группах больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой, средней и тяжелой степени тяжести по сравнению со здоровыми и больными, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Значение показателя ТВ в сравниваемых группах значимо не различались от здоровых. Вместе с тем, сравниваемые группы различались по показателю D-димера (маркер ВСК). Медиана этого показателя была статистически значимо выше в группе больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших

инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, средней и тяжелой степени тяжести как по сравнению с группой здоровых добровольцев, так и с группой больных впервые выявленным туберкулезом легких, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, легкой степени, так и с группой больных, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Показатели количества тромбоцитов и тромбокриты во всех сравниваемых группах значимо не различались от здоровых добровольцев. Показатель ширины распределения тромбоцитов по объему во всех группах был значимо ниже по сравнению со здоровыми, но между собой эти показатели значимо не различались.

**Заключение.** Таким образом, анализ результатов исследования частоты встречаемости различных колебаний, медианы показателей реактантов острой фазы и показателей клинического анализа крови, а также показателей систем гемостаза и фибринолиза показал, что развитие туберкулезного процесса у больных после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени, сопровождалось системным воспалительным ответом, выраженность которого была

значимо выше по сравнению с пациентами вновь выявленным туберкулезом легких, не перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Об этом свидетельствовали значимо высокие значения показателей реактантов острой фазы (СРБ и фибриногена) и СОЭ. Анализ показателей систем гемостаза и фибринолиза показали, что у больных впервые выявленным туберкулезом легких после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени тяжести, одновременно развивается выраженный гиперкоагуляционный сдвиг, о чем свидетельствовали значимо высокие значения фибриногена и D-димера по сравнению с пациентами, не перенесшими инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020 Aug 1; 254: 117788. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117788
- Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, et al. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem.* 2020 Oct 2; 39(4): 500-507. DOI: 10.5937/jomb0-27554
- Villard O, Morquin D, Molinari N, et al. The Plasmatic Aldosterone and C-Reactive Protein Levels, and the Severity of Covid-19: The Dyhor-19 Study. *J Clin Med.* 2020 Jul 21; 9(7): 2315. DOI: 10.3390/jcm9072315
- Yang M, Chen X, Xu Y. A Retrospective Study of the C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio and Disease Severity in 108 Patients with Early COVID-19 Pneumonia from January to March 2020 in Wuhan, China. *Med Sci Monit.* 2020 Sep 11; 26: e926393. DOI: 10.12659/MSM.926393
- Li Q, Ding X, Xia G, et al. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. *EClinicalMedicine.* 2020 May 3; 23: 100375. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100375
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1; 180(7): 934-943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104370.
- Stringer D, Braude P, Myint PK, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int. J. Epidemiol.* 2021; 50: 420-429.e58.
- Kaya T, Nalbant A, Kılıçcioğlu GK, et al. The prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate in COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021 Sep; 67(9): 1305-1310. DOI: 10.1590/1806-9282.20210618
- Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19; 71(16): 2174-2179. DOI: 10.1093/cid/ciaa641
- Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Рыбка М.М., Березовский Ю.С., Грецов Е.М., Семенова Л.А. Клинико-лабораторные проявления и патологоанатомическая картина тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID19) с летальным исходом // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2022. – Т. 11, No4. С. - 10-20 [Abdullaev RYu, Komissarova OG, Rybka MM, Berezovskij JuS, Grecov EM, Semenova LA. Kliniko-laboratornye projavlenija i patologoanatomicheskaia kartina tjazhelogo techenija novoj koronavirusnoj infekcii (COVID19) s letal'nym ishodom [Clinical and laboratory manifestations and pathoanatomical picture of the severe course of the new coronavirus infection (COVID19) with a fatal outcome]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie* [Infectious diseases: news, opinions, training]. 2022; 11(4): 00-00. (In Russ.)). DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-0-00>
- Luo W, Zhang JW, Zhang W, et al. Circulating levels of IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and C-reactive protein are not associated with severity of COVID-19 symptoms. *J Med Virol.* 2021 Jan; 93(1): 89-91. DOI: 10.1002/jmv.26156
- Chen L, Liu HG, Liu W, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020 Feb 6; 43(0): E005. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
- Kurt C, Altunçeki Ç Yildirim A. Contribution of Erythrocyte Sedimentation Rate to Predict Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2022 Aug 11; 2022: 6510952. DOI: 10.1155/2022/6510952
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
- Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Лабораторные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 // *Врач.* – 2020. – Т. 31 No5. – С. 3–6 [Abdullaev RYu, Komissarova OG. Laboratornye projavlenija koronavirusnoj infekcii COVID-19 [Laboratory manifestations of COVID-19 coronavirus infection]. *Vrach [Vrach]*. 2020; 31(5): 3–6. (In Russ.)].
- Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Бородулин Б.Е., и др. Гематологические показатели при поражениях легких, вызванных инфекцией COVID-19 // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2020. – Т. 65 No11. – С. 676–682. [Borodulina EA, Vasneva ZhP, Borodulin BE, et al. Gematologicheskie pokazateli pri porazhenijah legkih, vyzvannyh infekciej COVID-19 [Hematological indicators for lung lesions caused by COVID-19 infection]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian clinical laboratory diagnostics]. 2020; 65(11): 676–682. (In Russ.)].
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1131–4. DOI: 10.1515/ccclm-2020-0198
- Mukund K, Mathee K, Subramaniam S. Plasmin cascade mediates thrombolytic events in SARS-CoV-2 infection

- via complement and plateletactivating systems. bioRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.28.120162
21. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr; 18(4): 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
  22. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25; 58(7): 1116-1120. DOI: 10.1515/ccm-2020-0188
  23. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В., и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29 №3. – С. 25-36. [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Ishody u bol'nyh s tjazhelym techeniem COVID19, gospitalizirovannyh dlja respiratornoj podderzhki v otdelenija reanimacii i intensivnoj terapii [Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units]. *Klinicheskaja farmakologija i terapija* [Clinical Pharmacology and Therapy]. 2020; 29(3): 25-36. (In Russ.)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36
  24. Ning W, Lei S, Yang J, et al. Open resource of clinical data from patients with pneumonia for the prediction of COVID-19 outcomes via deep learning. *Nat. Biomed. Eng.* 2020; 4: 1197–1207.
  25. Zhang J, Cao Y, Tan, G, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy.* 2020; 76: 533–550.
  26. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol.* 2020 Nov; 105(5): 540-546. DOI: 10.1111/ejh.13491
  27. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
  28. Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets.* 2021; 32: 314–324.
  29. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г. Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе // Врач. – 2012. - No2.- С. 24-28 [Abdullaev RYu, Kaminskaya GO, Komissarova OG. Sdvigi v sisteme gemostaza – komponent sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri tuberkuleze [Shifts in the hemostasis system – a component of the systemic inflammatory response syndrome in tuberculosis]. *Vrach* [Vrach]. 2012; 2:24-26. (In Russ.)].
  30. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 14 от 27.12.2021. – 233с. [Vremennye metodicheskie rekomendacii MZ RF «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii [Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection]. Version 14 27.12.2021. – 233s.]

## ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

**АКУЛИНУШКИНА ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-9321-431X; врач-ревматолог БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР», Россия, 426000, Ижевск, ул. Ленина, д.87Б, e-mail: katewenterly@gmail.com

**ЯКУПОВА СВЕТЛАНА ПЕТРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-8590-4839, Scopus Author ID 57188832953; главный внештатный специалист МЗ РТ по ревматологии, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д.49, e-mail: yakupovasp@mail.ru

**ЯКУПОВ ЭДУАРД ЗАКИРЗЯНОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2965-1424, Scopus Author ID 36700882500; докт. мед. наук, профессор, директор ООО «Научно-исследовательский комплекс «Нейроклиника профессора Якупова», Россия, 420097, Казань, ул. Достоевского, д. 52, e-mail: ed\_yakupov@mail.ru

**ИВАНОВА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-0411-6118; главный внештатный специалист МЗ УР по ревматологии, заведующий стационаром ревматологического отделения БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР», Россия, 426000, Ижевск, ул. Ленина, д.87Б, e-mail: loraivanova7@mail.ru

**БРАГИНА ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0009-0009-0066-3537; врач-ревматолог, заведующий лечебно-диагностическим отделением БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР», Россия, 426000, Ижевск, ул. Ленина, д.87Б, e-mail: tatyana.brg@yandex.ru

**МАКСИМОВ НИКОЛАЙ ИВАНОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-6819-2633; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, e-mail: maxni@list.ru

**Реферат. Введение.** Ревматические заболевания характеризуются композитным характером хронической боли, включающей ноцицептивный, нейропатический и ноципластический компоненты. Последний базируется на центральной сенситизации. Остается открытым вопрос распространенности и влияния центральной сенситизации на клинические, лабораторные показатели, присутствие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с псориатическим артритом. **Цель:** оценить присутствие центральной сенситизации, сравнить параметры пациентов с присутствием и отсутствием центральной сенситизации при псориатическом артрите. **Материалы и методы.** Проведено обследование 107 пациентов с псориатическим артритом: число болезненных и припухших суставов, визуально-аналоговая шкала боли, оценка активности болезни пациентом, С-реактивный белок. Индексами Disease activity in psoriatic arthritis, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score оценивали активность заболевания. Центральную сенситизацию выявляли с помощью опросника Central Sensitisation Inventory. Присутствие тревоги и депрессии определяли шкалой Hospital Anxiety and Depression Scale. Дескрипторы нейропатической боли определяли с помощью опросника Pain Detect Questionnaire. Статистическую оценку выполняли с использованием программного обеспечения Statistics 26.0. Достоверными считали значения p-value менее 0,05. **Результаты и их обсуждение.** Центральная сенситизация определена у 46 (43%) пациентов с псориатическим артритом. Среди пациентов с центральной сенситизацией значительно высокими были оценка заболевания пациентом ( $p=0,004$ ), боль по визуально-аналоговой шкале ( $p=0,002$ ) и Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score ( $p=0,002$ ), хотя С-реактивный белок ( $p=0,423$ ), Disease activity in psoriatic arthritis ( $p=0,083$ ) групп с наличием и отсутствием центральной сенситизации не различались. Обнаружены высокая встречаемость клинически значимых тревоги (25,2%) и депрессии (40,2%) согласно Hospital Anxiety and Depression Scale среди включенных пациентов; данные состояния чаще обнаруживались у пациентов с центральной сенситизацией ( $p=0,001$  и  $p=0,004$  соответственно). Наиболее часто пациенты с псориатическим артритом отмечали явления тактильной аллодинии (возникновение боли от легких прикосновений), ощущения «удара током» и жжения. **Выводы.** Обнаружены значимый вклад центральной сенситизации в персистенцию боли, а также высокая распространенность тревожно-депрессивных состояний среди пациентов с центральной сенситизацией при псориатическом артрите. Представление участниками своих болевых ощущений в терминах нейропатической боли может говорить как о локальном повреждении нервной системы, так и о формировании болевой сенситизации без непосредственного повреждения периферических нервных структур.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, хроническая боль, центральная сенситизация, нейропатические дескрипторы, тревога, депрессия.

**Для ссылки:** Акулинушкина Е.Ю., Якупова С.П., Якупов Э.З., и др. Центральная сенситизация при псориатическом артрите // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.16-21. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).16-21.

## CENTRAL SENSITIZATION IN PSORIATIC ARTHRITIS

**AKULINUSHKINA EKATERINA Y.**, ORCID ID: 0000-0002-9321-431X; Rheumatologist of Republican Clinical Diagnostic Center; Russia, 426000, Izhevsk, Lenina str., 87B, e-mail: katewenterly@gmail.com

**YAKUPOVA SVETLANA P.**, ORCID ID: 0000-0002-8590-4839, Scopus Author ID 57188832953; Chief Freelance Specialist of Tatarstan Republic, C. Med. Sci., associate professor, Department of Advanced Internal Medicine, Kazan State Medical University; Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: yakupovasp@mail.ru

**YAKUPOV EDUARD Z.**, ORCID ID: 0000-0003-2965-1424, Scopus Author ID 36700882500; D. Med. Sci., professor, Head of «Research complex «Neuroclinika professora Yakupova»; Russia, 420097, Kazan, Dostoevskij str., 52, e-mail: ed\_yakupov@mail.ru

**IVANOVA LARISA V.**, ORCID ID: 0000-0003-0411-6118; Chief Freelance Specialist of Udmurt Republic, Head of Department of Rheumatology of Republican Clinical Diagnostic Center; Russia, 426000, Izhevsk, Lenina str., 87B, e-mail: loraivanova7@mail.ru

**BRAGINA TATYANA A.**, ORCID ID: 0009-0009-0066-3537; Rheumatologist, Head of the Medical diagnostic Department of Republican Clinical Diagnostic Center; Russia, 426000, Izhevsk, Lenina str., 87B, e-mail: tatyana.brg@yandex.ru

**MAKSIMOV NIKOLAI I.**, ORCID ID: 0000-0001-6819-2633; D. Med. Sci., professor, Head of Department of Advanced Internal Medicine, Izhevsk State Medical Academy; Russia, 426034, Izhevsk, Kommunarov str., 281, e-mail: maxni@list.ru

**Abstract. Introduction.** Chronic pain consists of nociceptive, neuropathic and nociplastic components. Nociplastic pain based on central sensitization. Patients with central sensitization may experience severe pain even with no any signs of clinical and laboratory inflammation, and describe it in descriptors of neuropathic pain. The prevalence and influence of central sensitization in clinical and laboratory activity, the development of mood disorders in patients with psoriatic arthritis are not explored well. **Aim.** To assess the prevalence of central sensitization in patients with psoriatic arthritis, to compare the parameters of patients with and without central sensitization. **Materials and methods.** We examined 107 patients with psoriatic arthritis: number of tender and swollen joints, severity of pain, patient global assessment, and C-reactive protein were determined. Activity of disease was assessed with Disease activity in psoriatic arthritis, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. Central sensitization was determined with Central Sensitization Inventory, presence of anxiety and depression - with Hospital Anxiety and Depression Scale. Descriptors of neuropathic pain were determined with Pain Detect Questionnaire. Statistical processing was carried out with Statistics 26.0. Differences were considered significant at p-value < 0.05. **Results and discussion.** Central sensitization was found in 46 (43%) patients – they had patient global assessment (p=0.004) and severity of pain (p=0.002) in higher values. The C-reactive protein (p=0.423), Disease activity in psoriatic arthritis (p=0.083) did not differ between groups, but the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (p=0.002) was higher in patients with central sensitization. High prevalence of anxiety (25.2%) and depression (40.2%) was found; more often in patients with central sensitization (p=0.001 and p=0.004). Most of patients described the tactile allodynia, «electric shocks», and burning. **Conclusion.** Significant contribution of central sensitization to the persistence of pain in patients with psoriatic arthritis was found. The frequency of clinically significant anxiety and depression in patients with psoriatic arthritis was shown, as well as their higher prevalence among patients with central sensitization. Patients with psoriatic arthritis often described pain like neuropathic pain, which can indicate both local damage to the nervous system and the formation of pain sensitization without direct damage to peripheral nerve structures.

**Keywords:** psoriatic arthritis, chronic pain, central sensitization, neuropathic descriptors, anxiety, depression.

**For reference:** Akulinushkina EY, Yakupova SP, Yakupov EZ et al. Central sensitization in psoriatic arthritis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 16-21. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).16-21.

**В**ведение. Известно, что при длительной персистенции боли формируются некоторые изменения нервной системы, определяющие состояние стойкой усиленной возбудимости ноцицептивных путей, следствием чего становится гипералгезия. Данный феномен носит название центральной сенситизации (ЦС) [1], которая считается причиной развития ноципластической боли (НЦБ). Международная ассоциация изучения боли утверждает, что ЦС развивается вследствие измененной ноцицепции и функционирует вдали от участка непосредственного повреждения тканей [2]. В условиях ЦС пациент может испытывать выраженную боль даже при своевременно начатом активном лечении и без каких-либо соизмеримых клинико-лабораторных признаков воспаления и описывать данные болевые ощущения в том числе в терминах (дескрипторах) нейропатической боли (НБ) [3]. Такая сенсбилизация может стать причиной изнуряющей боли даже в условиях применения обезболивающих и противовоспалительных лекарственных препаратов, что описано при многих ревматических заболеваниях (РЗ): фибромиалгия [4], остеоартрит [5], анкилозирующий спондилит (АС) [6], псориатический артрит (ПсА) [7]. Широко обсуждаются гипотимические настроения и тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с РЗ. Так, российскими ведущими специалистами продемонстрированы тревожно-депрессивные состояния скринирующими инструментами у пациентов с ревматоидным артритом (РА) (23-52%), АС (20-38%), болезнью Шегрена (20-50%), системной красной волчанки (41-43%), системным склерозом (35-41%) [8]. Зарубежными авторами, в свою очередь, определены тревога и депрессия у каждого третьего пациента с ПсА [9]. Однако, вопрос влияния ЦС на развитие данных состояний остается открытым. Вышеуказанное обуславливает актуальность изу-

чения представленности ЦС, ее влияния на показатели активности основного заболевания и связь с тревожно-депрессивными состояниями у пациентов с ПсА. Медицинское мировое сообщество особо подчеркивает важность разработки вопроса: в литературе все чаще обсуждается концепция ЦС при РЗ, ведутся активные исследования в этом направлении, на основании которых будут модернизированы стратегии оптимальных терапевтических решений при данных нозологиях [10].

**Цель исследования:** оценить распространенность ЦС среди пациентов с ПсА, сравнить параметры пациентов с ПсА в зависимости от присутствия ЦС.

**Материал и методы.** Участвовали 107 взрослых пациентов с ПсА, наблюдавшихся в БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР». Пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями (сахарный диабет, онкологические заболевания, психические нарушения) не включались. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании; исследователи строго придерживались этических стандартов Хельсинской декларации. Параметры пациентов показаны в таблице 1. Определяли: число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), боль и оценку выраженности основного заболевания пациентом (ОЗП в рамках исходов, сообщаемых пациентом (Patient Reported Outcomes (PRO)) по визуальной шкале (ВАШ, 0-100 мм), С-реактивный белок (СРБ). Активность основного заболевания оценивалась общепринятыми индексами Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) согласно обновленным рекомендациям The Assessment of SpondyloArthritis international Society и European Alliance of Associations for Rheumatology для спондилоартритов [11]. Скрининг тревоги и депрессии проводили посредством Hospital Anxiety

and Depression Scale (HADS), или Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS-A для тревоги и HADS-D для депрессии); при достижении счета в каждом блоке независимо 11 и более баллов тревога и депрессия считались присутствующими и клиническими выраженными [12]. ЦС определяли с помощью русскоязычной версии опросника Central Sensitisation Inventory (CSI); при достижении счета 40 баллов и более ЦС считалась выявленной [13]. Deskрипторы НБ определяли с помощью опросника Pain Detect Questionnaire (PDQ). Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistics 26.0. Нормальность проверяли критерием Колмогорова–Смирнова, достовер-

ность различий (p) - общепринятыми параметрическими и непараметрическими методами, различия считались достоверными при значениях  $p < 0,05$ . При нормальном распределении показаны среднее значение (M), стандартное отклонение (CO) и 95% доверительный интервал (ДИ) ( $M \pm CO$ ; 95% ДИ); для данных, распределенных отклонительно от нормального: медиана (Me), 1-й, 3-й квартили и 95% ДИ (Me [25%; 75%]; 95% ДИ).

**Результаты и их обсуждение.** После применения скринирующего инструмента определено две соотносимых по гендеру, возрасту, стажу болезни группы пациентов: с ЦС (ЦС+), без ЦС (ЦС-). Сравнение параметров групп показано в таблице 1.

Сравнение показателей пациентов в зависимости от представленности ЦС

Таблица 1

Table 1

Comparison of parameters of patients depending on the presence of the CS

Показатель / Parameter	Все участники / All participants	Группа ЦС+ / CS+ group	Группа ЦС- / CS- group	Значение P (ЦС+ vs ЦС-) / P-value (CS+ vs CS-)
Пациенты / Patients, n (%)	107 (100)	46 (43)	61 (57)	-
Мужчины / Males, n (%) Женщины / Females, n (%)	59 (55,1) 48 (44,9)	23 (50) 23 (50)	36 (59) 25 (41)	0,358
Возраст, годы / Age, years	39,5±8,9; 35,9-43,09	35 [33; 49,5]; 32,61-46,49	40,33±8,32; 33,93-46,72	0,314
Стаж ПсА, месяцы / PsA duration, months	72 [45; 93]; 56,44-95,62	89,66±55,08; 47,32-132	60,66±26,57; 40,24-81,09	0,024
Эрозивный артрит, n (%) / Erosive arthritis, n (%)	57 (53,3)	28 (60,9)	29 (47,5)	0,415
ЧБС / TJ, n	10,3±7,93; 7,1-13,51	10,77±8,37; 4,33-17,21	8,55±2,78; 6,41-10,69	0,103
ЧПС / SJ, n	4,73±4,17; 3,04-6,41	5,44±4,66; 1,85-9,03	3,66±2,59; 1,66-5,66	0,266
ОЗП, мм / PGA value, mm	5,92±2,01; 5,1-6,73	7,22±2,27; 5,47-8,97	5,22±1,71; 3,9-6,54	0,004
Боль по ВАШ, мм / VAS pain value, mm	41,92 [30; 50]; 34,78-49,05	4,88±1,53; 3,7-6,07	3,77±1,2; 2,85-4,7	0,002
DAPSA, баллы / DAPSA score, points	22,7 [19,4; 36,71]; 22,38-34,45	32,92±12,31; 23,45-42,39	22,42 [16,74; 29,49]; 17,29-29,39	0,083
ASDAS, баллы / ASDAS score, points	3,43±0,97; 3,04-3,82	4,18±0,59; 3,71-4,64	3,16±0,9; 2,47-3,86	0,002
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	36,19±32,64; 18,02-47,26	45,91±32,88; 20,63-71,91	21,24 [4,85; 42,85]; 5,78-36,7	0,423
Тревога (HADS-A), n (%) / Anxiety (HADS-A), n (%)	43 (40,2)	27 (58,7)	16 (26,2)	0,001
Депрессия (HADS-D), n (%) / Depression (HADS-D), n (%)	27 (25,2)	18 (39,1)	9 (14,75)	0,004

Группу ЦС+ составили 46 (43%) человек (23 (50%) мужчины, 23 (50%) женщины), что согласуется с результатами недавнего мета-анализа, показавшего распространенность ЦС в группе воспалительных артропатий на уровне 42%, а также с показателями пациентов с ПсА датской когорты, указавшими на высокую распространенность хронической боли среди пациентов [14, 15]. В текущем исследовании ЧБС ( $p=0,103$ ) и ЧПС ( $p=0,266$ ) в группах не отличались, однако, у группы ЦС+ наблюдались значимо большие ОЗП ( $p=0,004$ ) и боль

по ВАШ ( $p=0,002$ ). Схожие данные пациентов с РА представлены группой исследователей: в условиях присутствия ЦС наблюдались худшие показатели боли, оцениваемые пациентами [16]. Зарубежные авторы также указывают на худшие показатели самооценки боли у пациентов с остеоартритом, что, по их данным, опосредовало ухудшение самооценки функциональной активности суставов [17]. PRO, полученные в нашем исследовании, можно объяснить завышением болезненных ощущений в условиях болевой сенсibilизации. Следовательно

но, в исходах, сообщаемых пациентами, ожидается повышенная активность основного заболевания. СРБ ( $p=0,423$ ) и DAPSA ( $p=0,083$ ) не различались, однако ASDAS определялся значимо более худшим ( $p=0,002$ ) в группе ЦС+. Такие результаты могут быть связаны с расхождениями в композициях применяемых индексов: DAPSA состоит из соизмеримых объективной (ЧБС, ЧПС, СРБ) и субъективной (ВАШ боли, ОЗП) частей, в то время как ASDAS - из меньшей объективной (СРБ) и большей субъективной (ОЗП, вопросы №2, 3, 6 ранее рекомендованного индекса BASDAI). Таким образом, можно позиционировать индекс DAPSA менее зависящим от PRO и демонстрирующим большую достоверность оценки текущей активности в условиях присутствия ЦС. Ухудшение некоторых показателей активности ПсА в условиях присутствия ЦС подтверждается и другими учеными, продемонстрировавшими отсутствие корреляции

между болезненностью энтезита при осмотре и доказательствами объективных признаков воспаления у данной когорты [18]. Нами обнаружены высокая встречаемость тревоги (25,2%) и депрессии (40,2%) посредством HADS; данные состояния достоверно чаще обнаруживались в группе ЦС+ ( $p=0,001$  и  $p=0,004$  соответственно). Наши результаты согласуются с предыдущими исследованиями [19, 20], которые указали частоту встречаемости депрессии от 9 до 36%, а тревоги — от 15 до 30% при ПсА. Учитывая утверждение Международной ассоциации изучения боли о свойственных ЦС нейропатических дескрипторах [2], мы проанализировали их фенотип с помощью PDQ (рис 1.).

Наиболее часто участники с ПсА отмечали явления тактильной аллодинии (возникновение болезненных ощущений при легких прикосновениях), ощущения «удара током», покалывания, пощипывания и жжения (рис 1., таб. 2).

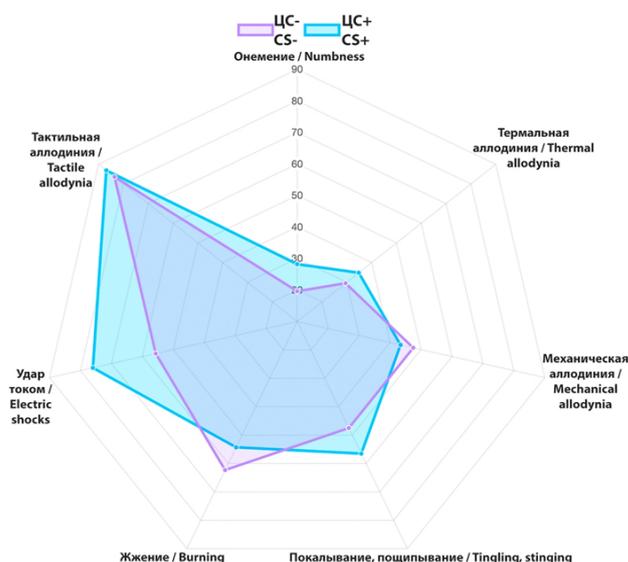


Рис. 1. Встречаемость дескрипторов НБ в группах ЦС+, ЦС- (%)  
Fig. 1. Occurrence of neuropathic pain descriptors in CS+, CS- groups

Определено, что каждый из дескрипторов НБ был представлен с одинаковой частотой вне зависимости от присутствия ЦС (таб. 2). Следовательно, на основании инструмента PDQ можно заподозрить как нейропатический, так и ноципластический компоненты болевого

синдрома, и в дальнейшем пациент должен быть объективно и при необходимости инструментально обследован у невролога.

**Заключение.** Хотя при ПсА болевой синдром, безусловно, представлен ноцицептивной и нейропатической составляющими, можно говорить и

Сравнение показателей пациентов в зависимости от представленности ЦС

Таблица 2

Comparison of parameters of patients depending on the presence of the CS

Table 2

Дескриптор / Descriptor	ЦС+, % / CS+ group, %	ЦС-, % / CS- group, %	Значение P / P-value (CS+ vs CS-)
Онемение / Numbness	28,2	19,6	0,932
Термальная аллодиния / Thermal allodynia	34,8	29,5	0,245
Механическая аллодиния / Mechanical allodynia	43,4	47,5	0,536
Покалывание, пощипывание / Tingling, stinging	56,5	47,5	0,6
Жжение / Burning	54,3	62,3	0,533
Удар током / Electric shocks	76	55,7	0,798
Тактильная аллодиния / Tactile allodynia	86,9	83,6	0,805

о значимом вкладе ноципластического компонента в персистенцию боли ввиду высокой распространенности ЦС у данной группы, указаний на худшие показатели ВАШ боли, ОЗП у пациентов с ПсА и ЦС, что в некоторых случаях оказывает влияние и на рост показателя активности заболевания ASDAS. Таким образом, необходимо определять присутствие ЦС у больных ПсА, чтобы избежать лишней эскалации проводимой терапии. Нами продемонстрировано как частое присутствие тревоги и депрессии, так и достоверно большая распространенность данных состояний среди пациентов с ЦС при ПсА. Их рутинный скрининг и своевременная терапия будут препятствовать полипрагмазии у пациентов с хронической болью при ПсА, поскольку тревожно-депрессивные состояния могут повышать болевую перцепцию [21, 22]. Поскольку болеющие ПсА зачастую описывают свои болевые ощущения в терминах НБ, предполагается как локальное повреждение нервной системы, так и формирование болевой сенсibilизации без непосредственного повреждения нервных структур при данной артропатии, что потребует проведения дифференциации этих причин и дообследования у невролога. В своей работе мы постарались раскрыть суть утверждения о повышенной возбудимости ноцицептивных механизмов у пациентов с ПсА с хронической болью. Дальнейший анализ необходим, чтобы объяснить некоторые клинические состояния у пациентов с хроническим болевым синдромом и обозначить терапевтические мишени.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011; 152(3 Suppl): 517 S2-15.
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161: 1976–1982.
3. Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology*. 2007; 106(4):864–867.
4. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, et al. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci*. 2022; 922 (8): 3891. DOI: 10.3390/ijms22083891
5. O'Neill TW, Felson DT. Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain. *Curr Osteoporosis Rep*. 2018; 16 (5): 611-616. DOI: 10.1007/s11914-018-0477-1
6. Kieskamp SC, Paap D, Carbo MJG, et al. Central sensitization has major impact on quality of life in patients with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2022; 52:151933. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.11.006
7. Bellinato F, Gisondi P, Fassio A, et al. Central Pain Sensitization in Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023. DOI: 10.1007/s13555-023-00917-z (Electronic resource.) URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-023-00917-z> (access date: 10.04.2023).
8. Борисова А.Б., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., и др. Психические расстройства и когнитивные нарушения у больных антифосфолипидным синдромом // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92. - №5. - С. 92-103. [Borisova AB, Lisitsyna TA et al. Psichicheskie rasstrojstva i kognitivnye narusheniya u bol'nyh antifosfolipidnym sindromom [Mental disorders and cognitive impairment in patients with antiphospholipid syndrome]. *Terapevticheskii arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2020; 92 (5): 92-103. (In Russi.). DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000625
9. Yue T, Li Q, Wang R, et al. Comparison of Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Zung Self-Rating Anxiety/Depression Scale (SAS/SDS) in Evaluating Anxiety and Depression in Patients with Psoriatic Arthritis. *Dermatology*. 2020; 236 (2):170-178. DOI: 10.1159/000498848
10. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019; 33 (3): 101415. DOI: 10.1016/j.berh.2019.04.007
11. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023; 82: 19-34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296
12. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67(6) :361-70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
13. Есин О.Р., Горобец Е.А., Хайруллин И.Х., и др. Опросник центральной сенситизации — русскоязычная версия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, вып. 6. – С. 51–56. [Esin OR, Gorobets EA, Khairullin IKh, et al. Oprosnik central'noj sensitizacii — russkoyazychnaya versiya. [Central Sensitization Inventory — a Russian version]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova [J of Neurology and Psychiatry in honor of S.S. Korsakov]*. 2020; 120 (6): 51–56. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202012006151
14. Rutter-Locher Z, Arumalla N, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of questionnaires to screen for pain sensitisation and neuropathic like pain in inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023; 61: 152207. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152207
15. Skougaard M, Schjødt Jørgensen T, Rifbjerg-Madsen S, et al. Relationship Between Fatigue and Inflammation, Disease Duration, and Chronic Pain in Psoriatic Arthritis: An Observational DANBIO Registry Study. *The Journal of Rheumatology*. 2020; 47 (4): 548-552. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.181412>
16. Heisler AC, Song J, Dunlop DD, et al. Association of Pain Centralization and Patient-Reported Pain in Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (8): 1122-1129. DOI: 10.1002/acr.23994
17. Gløersen M, Steen Pettersen P, Neogi T, et al. Associations between pain sensitization and measures of physical function in people with hand osteoarthritis: Results from the Nor-Hand study. *Osteoarthritis*

- Cartilage. 2023; 31 (10): 1388-1395. DOI: 10.1016/j.joca.2023.07.005
18. Højgaard P., Ellegaard K., S.M. Nielse S.M., et al. Pain Mechanisms and Ultrasonic Inflammatory Activity as Prognostic Factors in Patients with Psoriatic Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis care & research*. 2019. – 71 (6): 798-810.
  19. McDonough E, Ayearst R, Eder L, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014; 41 (5): 887–896. DOI: 10.3899/jrheum.130797
  20. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, et al. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22 (6): 967–973. DOI: 10.1111/1756-185X.13553
  21. Bagnato G, De Andres I, Sorbara S, et al. Pain threshold and intensity in rheumatic patients: correlations with the Hamilton Depression Rating scale. *Clin Rheumatol*. 2015; 34(3): 555-61. DOI: 10.1007/s10067-013-2477-y
  22. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (11): 1906-1910. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211284

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

**ГОРБУНОВ АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-9940-5259; докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунар, 281, e-mail: gor-a1976@yandex.ru

**БОБЫЛЕВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9195-0711; врач пульмонологического отделения БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР», Россия, Удмуртская Республика, 426039, г. Ижевск, ул. Воткинское шоссе, 57, e-mail: lena.bobyleva2017@yandex.ru

**СУЧКОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-7968-4916; докт. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунар, 281, e-mail: e\_suchkova@mail.ru

**ФИЛИМОНОВ АЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-3797-9526; канд. мед. наук, начальник госпиталя – врач ФКУЗ «МСЧ МВД России по Удмуртской Республике», подполковник внутренней службы, Россия, Удмуртская Республика, 426035 г. Ижевск, ул. Серова, 69; e-mail: afilimonov76@mail.ru

**СОЛОВЬЕВА АНЖЕЛИКА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0009-0007-9769-4940, заместитель начальника – врач ФКУЗ «МСЧ МВД России по Удмуртской Республике», полковник внутренней службы, Россия, Удмуртская Республика, 426035 г. Ижевск, ул. Серова, 69, e-mail: afilimonov76@mail.ru

**ГАНЖА ТАТЬЯНА ВИТАЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0009-0007-2984-1707, заместитель начальника госпиталя – врач, начальник ОЭМП ФКУЗ «МСЧ МВД России по Удмуртской Республике», подполковник внутренней службы, Россия, Удмуртская Республика, 426035 г. Ижевск, ул. Серова, 69, e-mail: afilimonov76@mail.ru

**Реферат. Введение.** Внебольничная пневмония является актуальной проблемой современности вследствие ее высокой распространенности, возрастающей устойчивости микрофлоры к антибактериальной терапии, большого количества осложнений и высокой летальности. **Цель исследования** – изучить особенности течения внебольничной пневмонии и оценить эффективность комплексной терапии. **Материал и методы.** Проведено обследование 120 пациентов, с диагнозом: внебольничная пневмония средней и тяжелой степени тяжести. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (70 пациентов), в которой наряду со стандартной терапией пневмонии, был включен препарат меглюмина натрия сукцинат и 2 группа (50 пациентов), которая получала стандартную терапию пневмонии. Кроме стандартного клинического обследования больных, изучалась сопутствующая патология со стороны других органов и систем. Помимо анамнеза и объективных методов исследования, использовались лабораторно-инструментальные методы исследования дыхательной и гепатобилиарной систем. Дополнительно в сыворотке крови методом иммунохроматографии определяли прокальцитонин, а фактор роста гепатоцитов и эндотелин-1 определяли методом иммуноферментного анализа. Кроме этого, в крови больных внебольничной пневмонией проводилось исследование эндотелиоцитов. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием параметрических и непараметрических методов.

**Результаты и их обсуждение.** Для внебольничной пневмонии характерны среднетяжелое течение, сегментарное или доленое поражение легких, развитие ряда осложнений. При внебольничной пневмонии поражается гепатобилиарная система, и нередко пневмония возникает на фоне сердечно-сосудистой патологии, отягочающей течение основного заболевания. Это требует комплексного лечения внебольничной пневмонии с учетом не только поражения респираторной системы, но и сопутствующих заболеваний других органов и систем. **Выводы.** При включении в комплексную терапию внебольничной пневмонии меглюмина натрия сукцината, помимо положительной динамики клинико-лабораторной картины основного заболевания, и достоверного сокращения средних сроков госпитализации, отмечено улучшение клинико-функционального состояния печени. В процессе терапии пациентов с пневмонией меглюмином натрия сукцинатом наблюдалось достоверное снижение показателей воспаления и увеличение концентрации фактора роста гепатоцитов. При включении в терапию пациентов с внебольничной пневмонией меглюмина натрия сукцината отмечалась тенденция к увеличению количества эндотелиоцитов и достоверное увеличение содержания эндотелина-1.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония; системное воспаление; меглюмина натрия сукцинат; эндотелин.

**Для ссылки:** Горбунов А.Ю., Бобылева Е.С., Сучкова Е.С. и др. Особенности течения внебольничной пневмонии и оценка эффективности комплексной терапии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.22-29. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).22-29.

## FEATURES OF THE COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX THERAPY

**GORBUNOV ALEXANDER Y.**, ORCID ID: 0000-0001-9940-5259; D. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 426000, Izhevsk Kommunarov str. 281, e-mail: gor-a1976@yandex.ru

**BOBYLEVA ELENA S.**, ORCID ID: 0000-0001-9195-0711; Doctor of the pulmonological department of First Republican Clinical Hospital, Russia, 426039, Udmurt Republic, Izhevsk Votkinsk highway 57, e-mail: lena.bobyleva2017@yandex.ru

**SUCHKOVA ELENA V.**, ORCID ID: 0000-0001-7968-4916; D. Med. Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 426000, Izhevsk, Kommunarov str., 281, e-mail: e\_suchkova@mail.ru

**FILIMONOV ALEXANDER M.**, ORCID ID: 0000-0003-3797-9526; C. Med.Sci., Head of the Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs, Russia, 426035, Izhevsk, Serova str., 69, e-mail: afilimonov76@mail.ru

**SOLOVIEVA ANGELICA A.**, ORCID ID: 0009-0007-9769-4940, Deputy Chief Physician of the Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs, Russia, 426035, Izhevsk, Serova str., 69, e-mail: afilimonov76@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Community-acquired pneumonia is an urgent problem of our time due to its high prevalence, increasing resistance of microflora to antibacterial therapy, a large number of complications and high mortality. Aim. **The aim** of the study was features of the course of community-acquired pneumonia and evaluation of the effectiveness of complex therapy. **Material and methods.** A survey of 120 patients was conducted, with a diagnosis of moderate and severe pneumonia. The patients were divided into 2 groups: group 1 (70 patients), in which, along with the standard therapy of pneumonia, the drug meglumine sodium succinate was included, and group 2 (50 patients), which received standard therapy of pneumonia. In addition to the standard clinical examination of patients with pneumonia, concomitant pathology from other organs and systems was studied. In addition to anamnesis and objective research methods, laboratory and instrumental methods of studying the respiratory and hepatobiliary systems were used. Additionally, procalcitonin was determined in blood serum by immunochromatography, and hepatocyte growth factor and endothelin-1 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical processing of the results of the study was carried out using parametric and nonparametric methods. **Results and discussion.** Community-acquired pneumonia is characterized by a moderate course, segmental or lobular lung damage, and the development of a number of complications. With community-acquired pneumonia, the hepatobiliary system is affected and often community-acquired pneumonia occurs against the background of cardiovascular pathology. **Conclusion.** When meglumine sodium succinate was included in the complex therapy of community-acquired pneumonia, in addition to the positive dynamics of the clinical and laboratory picture of the underlying disease, and a significant reduction in the average duration of hospitalization. In the course of therapy of patients with community-acquired pneumonia with meglumine sodium succinate, a significant decrease in inflammation indicators and an increase in hepatocyte growth factor concentration were observed. When meglumine sodium succinate was included in the therapy of patients with pneumonia, there was a tendency to increase the number of endotheliocytes and a significant increase in the content of endothelin-1, which may reflect an increase in the sanogenetic ability of the body to systemic inflammation in community-acquired pneumonia.

**Key words:** community-acquired pneumonia; systemic inflammation; meglumine sodium succinate; endothelin.

**For reference:** Gorbunov AY, Bobyleva ES, Suchkova ES et al. Features of the course of community-acquired pneumonia and evaluation of the effectiveness of complex therapy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 22-29. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).22-29.

**В**ведение. Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой современности вследствие ее высокой распространенности, возрастающей устойчивости микрофлоры к антибактериальной терапии, большого количества осложнений и высокой летальности [1, 2, 3]. ВП сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, а принимающие в нем участие биомаркеры определяют патогенетические механизмы развития заболевания, играя важную роль в течении пневмонии [4].

В связи с этим значимым остается вопрос о лабораторных маркерах воспаления и дисфункции, определение которых в динамике позволит оценить течение воспалительного процесса и предупредить развитие системных нарушений в органах и тканях. В настоящее время в реализации терапевтических подходов по нормализации метаболизма клеток организма приоритетная роль отводится субстратам окисления, использование которых при целом ряде нозологий положило начало так называемой «метаболической» коррекции [5,6]. Данное обстоятельство определяет актуальность поиска новых путей оптимизации патогенетической терапии различных заболеваний, направленной, в том числе на обеспечение адекватной тканевой перфузии, оксигенации и клеточного метаболизма [7]. Так, для коррекции метаболических процессов в клетках и тканях при критических состояниях на сегодняшний день возможно применение препаратов, имеющих в своем составе сукцинатсодержащие соединения [8,9].

**Цель исследования** – изучить особенности течения ВП и оценить эффективность комплексной терапии.

**Материал и методы.** Для решения поставленных в работе задач было проведено всестороннее, целенаправленное обследование 120 пациентов, находившихся на стационарном лечении с 2017 по 2019 гг. в терапевтическом отделении БУЗ «ГКБ № 8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР» города Ижевска и с 2022 по 2023 гг. в пульмонологическом отделении БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» с диагнозом: ВП средней и тяжелой степени тяжести. Группу контроля составили 25 практически здоровых лиц.

Критериями включения в исследование были пациенты с доказанным диагнозом ВП (средней и тяжелой степеней тяжести). Все проведенные процедуры соответствовали этическим нормам (Этический комитет от 14.10.2016 г, № 84). При проведении исследования строго опирались на положения Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Перед началом исследования у всех пациентов было получено информированное добровольное согласие.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (70 пациентов), в которой наряду со стандартной терапией ВП, был включен препарат меглюмина натрия сукцинат, назначавшийся в дозе 200 мг ежедневно, 1 раз в сутки внутривенно капельно в течение 7 дней и 2 группа (50 пациентов), которая получала стандартную терапию ВП, включающая антибактериальную терапию (АБТ), преимущественно цефалоспоридами в сочетании с респираторными фторхинолонами или макролидами, по показаниям назначалась муколитическая и бронхолитическая терапия. При исходно тяжелом состоянии пациента проводилась АБТ фторхинолонами

или карбапенемами. Режимы АБТ соответствовали общепринятым рекомендациям.

Выбор меглюмина натрия сукцината в составе комплексной терапии ВП был обусловлен тем, что в состав данного препарата входит не только янтарная кислота, но и метионин, который активно включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов. Под влиянием меглюмина натрия сукцината увеличивается выработка эндогенного S-аденозил-L-метионина в печени, который не только уменьшает проявления синдромов цитолиза и холестаза, но и снижает риск развития токсемии и системной воспалительной реакции.

Кроме стандартного клинического обследования больных ВП, изучалась и сопутствующая патология со стороны других органов и систем. При этом, помимо анамнеза и объективных методов исследования, определяли полный анализ крови, мочи, мокроты, а также бактериологическое исследование мокроты. Содержание в сыворотке крови общего белка, альбумина, билирубина, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), протромбинового индекса (ПТИ), аланиновой (АЛТ), аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы проводилось биохимическими методами. Прокальцитонин определяли методом иммунохроматографии, а фактор роста гепатоцитов и эндотелин-1 – методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводилось на аппарате Clinomat (Россия). С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) проводилось исследование гепатобилиарной системы и доплерография сосудов печени на аппарате «SHIMADSU» (Япония) с использованием 2 стандартных датчиков (линейного и конвексивного) с частотой 3,5 МГц по стандартной технологии. В динамике определяли сатурацию кислорода (SpO<sub>2</sub>) с помощью пульсоксиметра MD-300 C3 (КНР), выражающуюся в процентах.

Исследование количества эндотелиоцитов проводилось у 24 больных ВП первой группы. Уровень клеток определяли в цельной крови при помощи методики Hladovec J. et al. (1973). Проводилась изоляция клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением последних с помощью АДФ. Подсчет количества эндотелиоцитов проводили во всем объёме камеры Горяева (10 мкл). От одного пациента считали 2 пробы по 10 мкл, обогащенной клетками плазмы, после чего суммировали данные и находили среднее количество ДЭК в 100 мкл биопробы. Количество эндотелиоцитов оценивали по их наличию в биопробах.

Расчет необходимого числа наблюдений был проведен на основе расчета объема выборки с уровнем статистической мощности исследования  $p=0,80$  с использованием статистических программных пакетов Statistica 10.0. В зависимости от результата анализа данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение (при нормальном распределении), либо  $Me$  (IQR), где  $Me$  – медиана,

IQR – интерквартильный размах: 25 перцентиль – 75 перцентиль (при распределении, отличном от нормального). Проверка данных на нормальность определялась расчетом критерия нормальности Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка при типичном распределении. При атипичном распределении проверка данных на нормальность при расчете критерия нормальности Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка не подтверждалась. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ( $p \leq 0,05$ ).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программы SPSS-13. Ввиду отличного от нормального распределения большинства изучаемых показателей, они представлены в виде медианы ( $Me$ ) и квартилей ( $Q1$  и  $Q3$ ). Сравнение зависимых групп по количественным признакам проводилось по критерию знаковых рангов Вилкоксона. Использовался коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Статистическая значимость различий устанавливалась при  $p < 0,05$ . При множественных сравнениях проведена коррекция  $p$  по числу сравниваемых групп; статистически значимым считались  $p < 0,01$ ,  $p < 0,017$ . Рассчитывался относительный риск (ОР) тяжёлого течения, а также неполного рентгенологического разрешения пневмонии в зависимости от уровня исследуемых показателей на момент поступления и выписки из стационара соответственно. Проводился регрессионный анализ с построением ROC-кривых, определением чувствительности и специфичности лабораторных маркеров и их связи с рентгенологическим разрешением ВП. Использовалась бинарная логистическая регрессия для прогнозирования неполного рентгенологического разрешения. Так же использовали непараметрический статистический критерий Манна-Уитни, предназначенный для выявления различий показателей в двух несвязных выборках.

**Результаты и их обсуждение.** Женщин в исследуемой группе было 64 (53,3 %), мужчин – 56 (46,7 %). Возраст больных составил от 20 до 82 лет (средний возраст –  $58,36 \pm 1,23$  лет). Группы пациентов были репрезентативны по полу и возрасту. При этом медиана возраста пациентов первой группы составила 55 (39;69) лет, а пациентов второй группы 51 (34,3; 69,3) год. Большинство пациентов обеих групп составили лица трудоспособного возраста от 18 до 60 лет. Время от начала первых симптомов до развития клинической картины острых респираторных проявлений в обеих группах составляло от 3 до 5 суток. При этом наиболее частыми симптомами была повышенная температура тела, которая регистрировалась у 100 % больных обеих групп, кашель – у 67,2 % пациентов первой группы и у 72,9 % пациентов второй группы, а также астенический синдром – у 56 % пациентов первой группы и у 46 % пациентов второй группы в виде общей слабости, повышенной утомляемости и потливости. Основную часть в обеих группах составили пациенты со среднетяжелым течением ВП с сегментарным поражением легочной ткани (табл. 1).

## Характеристика пациентов по течению ВП и объему поражения лёгочной ткани

Table 1

## Characteristics of patients in the course of CAP and the volume of lung tissue damage

Показатели течения ВП	1 группа (n=70)		2 группа (n=50)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
Течение среднетяжелое	56	80,0	37	74,0
Тяжёлое течение	14	20,0	13	26,0
Сегментарная (1-2 сегмента легкого)	48	68,57	32	64,0
Долевая	15	21,43	15	30,0
Многодолевая	7	10,0	3	4,0

При этом в первой группе преобладали пациенты мужского пола (59%) преимущественно с ВП средней тяжести (56%) и тяжелой ВП (69%). Наибольшая доля тяжёлых пневмоний отмечалась в возрастной группе от 45 до 75 лет (31%), у пациентов моложе 45 лет – в 22%, а у лиц старше 75 лет – в 26% случаев. Такая же закономерность прослеживалась и в группе пациентов второй группы.

Кроме этого, нами была проведена оценка степени тяжести течения ВП согласно критериям

American College of Chest Physicians (г. Чикаго), где определялся синдром системной воспалительной реакции (ССВР), включавший: гипертермию (более 38,0С) или гипотермию (менее 36,0С); тахипноэ (более 20); гипоканию (менее 32 мм. рт. ст.); тахикардию более 90 ударов в минуту; лейкоцитоз более 12,0 x 10<sup>9</sup>/л или лейкопению менее 4,0 x 10<sup>9</sup>/л; степень палочкоядерного сдвига более 10%. Каждый критерий оценивался на 1 балл, в дальнейшем число баллов суммировалось (таблица 2).

Таблица 2

## Характеристика пациентов по степени выраженности синдрома системной воспалительной реакции

Table 2

## Characteristics of patients according to the severity of the systemic inflammatory reaction syndrome

ССВР (баллы)	1 группа (n=70)		2 группа (n=50)	
	Абс.число	%	Абс. число	%
0 баллов	17	24,28	12	24,0
1 балл	30	42,86	17	34,0
2 балла	20	28,58	16	32,0
3-4 балла	3	4,28	5	10,0

Судя по данным таблицы 2, наибольшее число в обеих группах составило уровень ССВР от 1 до 2 баллов, что свидетельствовало о преимущественно среднетяжелом течении ВП. При этом среди пациентов с тяжелым течением ВП выявлялись следующие осложнения: плеврит – в 47%; сепсис и острый респираторный дистресс-синдром – в 19,4%; эмпиема плевры – в 9,7% и абсцесс лёгких – в 5,5% случаев.

У пациентов первой группы с тяжёлым течением пневмонии отмечались более высокие уровни лейкоцитов: 13,4 (8,6;21,7) и СОЭ - 51 (44;62), чем у пациентов с ВП средней тяжести – 9,3 (6,9;13,6) и 38 (25;51),  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$  соответственно. У пациентов второй группы статистически значимой разницы между показателями нами не отмечено ( $p=0,348$  и  $p=0,136$  соответственно). При этом в обеих группах количество лейкоцитов было достоверно ниже у пациентов, принимавших антибиотики на догоспитальном этапе, в сравнении с пациентами, не получавшими антибактериальную терапию ( $p=0,0001$ ).

Известно, что возбудителем пневмонии является нормальная микрофлора, колонизирующая

верхние отделы дыхательных путей. При этом лишь некоторые виды микроорганизмов способны вызывать воспалительную реакцию, попав в нижние отделы дыхательных путей. К ним относятся *S. pneumoniae*, вызывающий ВП в 30% - 50% случаев, а другие атипичные возбудители при этом составляют от 8% до 30% случаев заболевания. Однако частота ВП неустановленной этиологии составляет от 41% до 55%, а бактериологическое исследование мокроты до начала АБТ достигает лишь 6% случаев. Нами проведено микробиологическое исследование мокроты у всех пациентов с ВП. Выявлено, что у 58,6% пациентов первой группы и у 56,0% пациентов второй группы роста микрофлоры не наблюдалось. При этом у 20,0% пациентов первой группы определялась *Pseudomonas aeruginosa*, а у 10,0% - *Streptococcus viridans*. У больных второй группы в 16,0% случаев определялись *Streptococcus viridans*, а у 24,0% - *Candida spp.*

В структуре сопутствующей патологии со стороны других органов наиболее часто встречались изменения сердечно-сосудистой системы (ССС), где в обеих группах обследуемых преобладали артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь

сердца (ИБС). У пациентов ВП в сочетании с АГ и ИБС чаще отмечался бисегментарный (75% и 68% соответственно) и сегментарный (59% и 28% соответственно) характер воспалительного процесса. При этом средние сроки стационарного лечения при сочетании ВП с пато-логией ССС оказались достоверно длительнее по сравнению ВП без изменений ССС ( $17,1 \pm 0,008$  и  $10,0 \pm 0,002$  соответственно;  $p \leq 0,05$ ).

Отдельное внимание при обследовании больных нами уделялось анализу жалоб, указывающих на поражение гепатобилиарной системы. Так, 25,3% пациентов предъявляли жалобы на тяжесть в области правого подреберья; изжогу, тошноту и отрыжку кислым испытывали 12,9%, а горечь во рту и кожный зуд беспокоили 4,8% пациентов. При объективном исследовании у 34,5% больных отмечалась болезненность в области правого подреберья и увеличение размеров печени по М.Г. Курлову в среднем на  $2,5 \pm 0,3$  см. По данным УЗИ печени были выявлены умеренные диффузные ее изменения у 28,1% пациентов обеих групп, характеризующиеся увеличением планиметрических размеров печени и диффузными изменениями паренхимы. При проведении доплерографии сосудов печени отмечено, что средняя скорость кровотока по печеночной артерии у пациентов ВП составила  $17,23 \pm 1,12$  см/сек и достоверно не отличалась от показателей контрольной группы ( $16,55 \pm 0,8$  см/сек,  $p \geq 0,005$ ).

В процессе комплексного лечения ВП у пациентов первой группы улучшение клинической картины основного заболевания происходило в виде нормализации температурной реакции, уменьшения симптомов одышки и кашля, которые отмечались на 2-3-й день заболевания (в среднем  $2,0 \pm 1,6$  дня), увеличения SpO<sub>2</sub> с  $93,0 \pm 0,05\%$  до  $98,0 \pm 1,3\%$  ( $p \geq 0,005$ ). Во второй группе снижение температуры, уменьшение одышки, кашля происходило на 4-6 день заболевания (в среднем  $4,5 \pm 1,2$  дня), происходило увеличение SpO<sub>2</sub> с  $94,0 \pm 1,05\%$  до  $96,0 \pm 1,12\%$  ( $p \geq 0,005$ ).

В первой группе исчезновение и/или уменьшение таких симптомов, как тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, отрыжка наблюдалось на 3-5 день (в среднем  $4,0 \pm 1,2$  дня) заболевания. По данным объективного исследования, после проведенного лечения отмечалась нормализация показателей размеров печени по М.Г. Курлову. Болезненности при пальпации печени не отмечал ни один из пациентов. Во 2 группе в процессе проводимого ле-

чения сохранялись тяжесть в области правого подреберья и увеличенные размеры печени. В процессе курсового лечения у пациентов первой группы при УЗИ печени выраженной динамики структуры паренхимы нами не отмечено, а средняя скорость кровотока имела тенденцию к увеличению с  $17,23 \pm 0,02$  см/сек до  $18,22 \pm 1,72$  см/сек ( $p \geq 0,005$ ).

Важным обстоятельством эффективности проводимой комплексной терапии считаем тот факт, что в первой группе после лечения средний койко-день уменьшился достоверно с  $14,04 \pm 0,05$  до  $10,28 \pm 0,8$  дней ( $p \leq 0,005$ ), а во второй имел тенденцию к увеличению с  $16,02 \pm 1,08$  до  $17,08 \pm 1,2$  дней ( $p \geq 0,005$ ).

В процессе терапии пациентов первой группы с тяжелым течением ВП количество лейкоцитов и СОЭ у статистически значимо уменьшились с 13,4 (8,6;21,7) до 7,2 (6,1;9,6) и с 51 (44;62) до 23 (14;40),  $p=0,005$  соответственно. У пациентов с ВП средней тяжести количество лейкоцитов и СОЭ уменьшились с 9,3 (6,9;13,6) до 4,3 (3,2; 7,6) и с 38 (25;51) до 18 (10;28),  $p=0,0001$ , соответственно. Во второй группе достоверного снижения лабораторных показателей не отмечалось.

Также нами проведен анализ содержания Д-димера, СРБ и прокальцитонина у пациентов ВП. По данным литературы, несмотря на значимое влияние Д-димера на коагуляционный гемостаз, он является маркером активного воспаления [10]. СРБ и прокальцитонин тоже участвуют в воспалительном процессе, активируя дифференцировку моноцитов в макрофаги, индуцируя выход провоспалительных цитокинов из моноцитов, а также изменяя вазореактивность эндотелия. Кроме того, имеется прямая корреляция между концентрацией СРБ и дисфункцией эндотелия [11]. При исследовании Д-димера, СРБ и прокальцитонина у пациентов ВП обеих групп до лечения нами отмечено, что их содержание было выше по сравнению с контрольной группой (табл. 3). При этом наиболее выраженные изменения были отмечены в первой группе обследуемых.

Динамика показателей Д-димера, СРБ и прокальцитонина у пациентов ВП в процессе лечения представлена в таблице 4.

Судя по данным таблицы 4, в процессе лечения достоверно снижался уровень СРБ в первой группе пациентов ВП ( $p \leq 0,005$ ). При этом во второй группе также происходило достоверное его снижение. Уровень Д-димера в первой группе имел тенденцию к

Таблица 3  
Содержание Д-димера, СРБ и прокальцитонина у пациентов ВП до лечения

Table 3  
The content of D-dimer, CRP and procalcitonin in patients with out of CAP before treatment

Показатели	Первая группа (n = 70)	Вторая группа (n = 50)	Группа контроля (n=25)
СРБ (мг/л)	145,8* (55,7;180)	95,25* (45,1;100,3)	3,88 (2,1;4,9)
Д-димер (мкг/мл)	5,15* (2,7;4,9)	3,97 (2,02;3,9)	2,65 (1,05;3,2)
Прокальцитонин (нг/л)	2,9* (1,9;2,01)	3,15* (1,7;2,9)	0,19 (0,07;0,24)

Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой

## Динамика Д-димера, СРБ и прокальцитонина в процессе лечения

Table 4

## Dynamics of D-dimer, CRP and procalcitonin during treatment

Показатели	Первая группа (n = 70)		Вторая группа (n = 50)		Группа контроля (n=25)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
СРБ (мг/л)	145,8* (55,7;180)	7,1** (1,9;12,3)	95,25* (45,1;100,3)	24,05** (13,4;21,3)	3,88 (2,1;4,9)
Д-димер (мкг/мл)	5,15* (2,7;4,9)	3,8 (1,9;3,8)	3,97 (2,02;3,9)	4,85 (2,98;4,02)	2,65 (1,05;3,2)
Прокальцитонин (нг/л)	2,9* (1,9;2,01)	1,65 (0,8;1,7)	3,15 (1,7;2,9)	0,27** (0,07;0,41)	0,19 (0,07;0,24)

Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой;

\*\* - достоверность различий в группах больных до и после лечения

снижению, а во второй группе в процессе лечения повышался. При этом содержание прокальцитонина во второй группе больных достоверно снижалось, а в первой группе имело тенденцию к снижению.

Динамика показателей белкового обмена у пациентов обеих групп в процессе лечения представлена в таблице 5.

Судя по данным таблицы 5, у пациентов обеих групп до лечения отмечалось достоверное сни-

жение общего белка и ПТИ, по сравнению с группой контроля. В процессе лечения у пациентов первой группы с включением меглюмина натрия сукцината отмечалось достоверное увеличение содержания общего белка, альбумина, ПТИ и уменьшение уровня фибриногена ( $p \leq 0,005$ ). У больных 2 группы достоверных изменений белкового обмена в процессе лечения нами не отмечалось.

Таблица 5

## Динамика показателей белкового обмена в процессе терапии

Table 5

## Dynamics of protein metabolism indicators in the course of therapy

Показатели	Первая группа (n = 70)		Вторая группа (n = 50)		Группа контроля (n=25)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Фибриноген, г/л	6,51±0,18	3,65±0,67**	5,36±0,44	4,50±0,54	4,78±1,2
Общий белок, г/л	52,29±0,48*	75,19±0,35**	50,26±0,44*	51,89±0,37	64,0±0,07
Альбумин, г/л	32,88±0,16	43,21±0,49*	30,14±0,44	42,07±0,04	32,98±1,98
ПТИ, %	69,63±0,21*	97,26±12,31**	72,19±0,58*	76,01±0,62	98,0±0,092

Примечание: \* - достоверность различий между группами больных до лечения и контрольной группой;

\*\* - достоверность различий в группах до и после лечения

Динамика показателей обмена ферментов представлена в таблице 6.

Судя по данным таблицы 6, уровень щелочной фосфатазы и ГГТП, общего билирубина достоверно превышали значения контрольной группы. При

этом отмечено, что данные показатели, а также АСТ уменьшались достоверно в процессе лечения у пациентов первой группы. У больных второй группы наблюдалась тенденция к уменьшению данных показателей.

Таблица 6

## Динамика показателей ферментного и пигментного обмена в процессе терапии

Table 6

## Dynamics of indicators of enzyme and pigment metabolism in the course of therapy

Показатели	Первая группа (n = 50)		Вторая группа (n = 50)		Группа контроля (n=25)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Щелочная фосфатаза (ед/л)	62,02±0,02*	31±1,07**	74,04±1,3	54±0,7	41,03±1,2
ГГТП (ед/л)	69,34±0,01	40,0±0,01**	72,08±0,92*	66,8±0,32	51,0±0,09
АЛТ (ед/л)	29,50 ± 1,22	18,91 ± 2,54	30,73 ± 0,18	24,65 ± 0,18	17,0±0,52
АСТ (ед/л)	28,84 ± 1,29	13,85±1,06**	29,12±1,68	29,25±0,83	20,0±0,82
Билирубин, мкмоль/л	52,78±0,052*	20,02± 0,071**	40,37±0,89*	32,0±0,14	19,0±0,12

Примечание: \* - достоверность различий между группами больных до лечения и контрольной группой;

\*\* - достоверность различий в группах больных до и после лечения

В последние годы накапливаются данные о способности мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) вырабатывать факторы роста, обеспечивающие повышение пролиферативной активности гепатоцитов [12]. Одним из таких является фактор роста гепатоцитов (HGF). Его концентрация

в крови значительно возрастает при повреждении печени различной этиологии, что связано с его гепатопротективным действием за счет повышения внутриклеточной концентрации глутатиона и ферментов антиоксидантной защиты, защищая гепатоциты от продуктов перекисного окисления липидов [13].

В связи с вышеизложенным, нами был проведен анализ динамики уровня HGF у пациентов с ВП в процессе проводимого лечения (табл. 7).

Судя по данным таблицы 7, содержание HGF в сыворотке крови пациентов до лечения было до-

стоверно меньше группы контроля ( $p \leq 0,005$ ). После лечения его уровень достоверно увеличивался ( $p \leq 0,005$ ), превышая при этом показатели контрольной группы. Во второй группе содержание HGF имело тенденцию к повышению ( $p \geq 0,005$ ).

Таблица 7

**Динамика HGF у больных ВП в процессе лечения**

Table 7

**Dynamics of HGF in patients with CAP during treatment**

Показатели	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 30)		Группа контроля (n=25)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Фактор роста гепатоцитов (пмоль/л)	6,69 ± 0,15* [6,55-6,77]	23,32 ± 0,44** [23,99-22,88]	6,73 ± 0,8 [6,65-6,78]	11,52 ± 0,01 [11,51-11,53]	12,6 ± 0,5 [10,51-14,53]

*Примечание:* \* - достоверность различий между группами больных до лечения и контрольной группой;

\*\* - достоверность различий в группах больных до и после лечения

К настоящему времени известно, что эндотелий участвует в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки, а поражение эндотелия – как органа-мишени при ВП в последнее время подвергается активному изучению [14]. При этом маркерами эндотелиальной дисфункции при воспалительных процессах считают повышение эндотелина-1, СРБ, ингибитора активатора плазминогена и т.д.

В связи с этим нами изучена концентрация эндотелина-1 в крови, где у пациентов первой группы до лечения была достоверно ниже группы контроля ( $p \leq 0,05$ ). После лечения в этой группе содержание эндотелина-1 достоверно увеличивалось ( $p \leq 0,05$ ), превышая показатели контрольной группы.

Во второй группе уровень эндотелина-1 до лечения также достоверно был ниже показателей контрольной группы, а в процессе лечения имел тенденцию к повышению с ( $p \geq 0,05$ ; табл.8).

При микроскопическом исследовании крови у 19 (79,2 %) пациентов ВП первой группы до лечения были найдены эндотелиоциты (неподвижные, нормохромные), в то время как у лиц контрольной группы эндотелиоциты не обнаруживались. При этом в процессе лечения меглюмином натрия сукцинатом количество эндотелиоцитов имело тенденцию к увеличению ( $p \geq 0,05$ ).

Таблица 8

**Динамика эндотелина-1 у больных ВП в процессе лечения**

Table 8

**Dynamics of endothelin-1 in patients with CAP during treatment**

Показатели	Первая группа (n = 40)		Вторая группа (n = 30)		Группа контроля (n=25)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	1,21 ± 0,01** [1,2-1,21]	9,06 ± 0,02* [9,04-9,08]	1,22 ± 0,01** [1,17-1,22]	2,76 ± 0,01** [2,75-2,77]	6,33 ± 0,02 [5,65-7,78]

*Примечание:* \* - достоверность различий между группами до и после лечения;

\*\* - достоверность различий между группами до лечения и контрольной группой

**Выводы.**

1. Для ВП характерно среднетяжелое течение, сегментарное или доленое поражение легких, развитие ряда осложнений. При ВП также поражается гепатобилиарная система и нередко она возникает на фоне сердечно-сосудистой патологии, отягощающей течение основного заболевания. Это требует комплексного лечения ВП с учетом не только поражения респираторной системы, но и сопутствующих заболеваний других органов и систем.

2. При включении в комплексную терапию ВП меглюмином натрия сукцината, помимо положительной динамики клинико-лабораторной картины основного заболевания, и достоверного сокращения средних сроков госпитализации, отмечено улучшение клинико-функционального состояния печени в виде исчезновения и/или уменьшения болевого, диспепсического синдромов и повышения белково-синтетической ее функции.

3. В процессе терапии пациентов ВП меглюмином натрия сукцинатом наблюдалось достоверное снижение показателей воспаления и увеличение концентрации HGF, что может свидетельствовать об усилении защитно-регенераторной функции печени при системном воспалительном процессе.

4. При включении в терапию пациентов с ВП меглюмином натрия сукцината отмечалась тенденция к увеличению количества эндотелиоцитов, а также достоверное увеличение содержания эндотелина-1, что может отражать усиление саногенетической способности организма на системное воспаление при ВП.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разра-

ботке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. Конфликта интересов при написании статьи нет.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы // Вестник Российской академии медицинских наук. –2021. – Т.76 (1). – С.28-42. [Briko NI, Korshunov VF, Lomonosov KS. Pnevmonokokkovaya inektsiya v Rossiyskoy Federatsii: sostoyaniye problemy [Pneumococcal infection in the Russian Federation: the state of the problem]. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2021; 76 (1): 28-42. (In Russ.)]. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32203-7
2. Горбунов А.Ю., Бобылева Е.С., Стародубцева О.И. и др. Медико-статистическая характеристика заболеваемости пневмонией в Удмуртской Республике // Архивъ внутренней медицины. – 2018. - № 6. – С. 438 – 443. [Gorbunov AYU, Bobyleva ES, Starodubtseva OI i dr. Mediko-statisticheskaya kharakteristika zabolevayemosti pnevmoniyey d Udmurtskoy Respublike [Medical and statistical characteristics of the incidence of pneumonia in the Udmurt Republic]. Arkhiv vnutrenney meditsiny [Archive of Internal Medicine]. 2018; 6: 488 – 443. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-438-443
3. Серов В.А., Гноевых В.В., Серова Д.В. и др. Внебольничная пневмония – актуальная проблема современного общества // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. - № 1. – С. 54 – 70. [Serov VA, Gnoyevykh VV, Serova DV i dr. Vnebol'nichnaya pnevmoniya – actual'naya problema sovremennogo obshchestva [Community-acquired pneumonia is an urgent problem of modern society]. Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij jurnal [Ulyanovsk Medical and Biological Journal]. 2021; 1: 54 – 70. (In Russ.)]. DOI 10.34014/2227-1848-2021-1-57-70
4. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F et al. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. J Infect. 2013; 66(1): 27-33. DOI 10.1016/j.jinf.2012.09.003
5. Woodward RN, Finn AV, Dichek DA. Identification of intracellular pathways through which TGF- beta1 upregulates PAI-1 expression in endothelial cells. Atherosclerosis. 2006; 186: 92–100. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.026
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Мазенко И.П. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров эндотелиального повреждения при нормальном состоянии и при первичной легочной гипертензии // Кардиология. – 2000. - № 8. – С. 13-15. [Chazova IYe, Martyn`uk TV, Mazenko IP. Rol' l`ogkikh v metabolizme nekotorykh mark`orov endoteliak`nogo povrejdeniya pri normal`nom sostoyanii i pri pervichnoy l`ogchnoy gipertenzii [The role of the lungs in the metabolism of some markers of endothelial damage in normal condition and in primary pulmonary hypertension]. Kardiologiya [Cardiology]. 2000; 8:13-15. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10002
7. MacFarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what is new? Torax. 2004; 59: 364-366. DOI: 10.1136/thx.2004.024992
8. Орлов Ю. П., Лукач В. Н., Филиппов С. И. и др. Эффективность инфузионных растворов янтарной кислоты в малообъемной хирургии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76 (5). – С. 23-26. [Orlov YuP, Lukach VN, Filippov SI i dr. Effektivnost' infuzionnykh rastvorov yantarnoy kisloty v maloob`omnoy khirurgii [The effectiveness of succinic acid infusion solutions in low-volume surgery]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]. 2013; 76 (5): 23-26. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-23-26
9. Omura T, Yoshiyama M, Matsumoto R et al. Role of c-Jun NH2-terminal kinase in G-protein-coupled receptor agonist-induced cardiac plasminogen activator inhibitor-1 expression. J. Mol. Cell. Cardiology. 2005; 38: 583-592. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.01.008
10. Hager K, Platt D. Fibrin generation product concentrations (D-Dimers) in the course of ageing. Gerontology. 1995; 4:159-165. DOI: 10.1159/000213677
11. Woodward A, Rumley P. Associations of plasma pro-inflammatory cytokines, fibrinogen, viscosity and C-reactive protein with cardiovascular risk factors and social deprivation: the fourth Glasgow MONICA study. Br. J. Haematol. 2008; 141(6): 852-861. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07133.x
12. Nakamura T, Sakai K, Nakamura T, Matsumoto K. Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor. J. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 26 (1): 188–202. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06549.x
13. Dai W, Sato S, Asano G. The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. II. Protective effects on cell membrane injury. J. Nippon Med. Sch. 2001; 68(2):154–164. DOI: 10.1007/s007950050026
14. Victor W. M. Endothelium – role in regulation of coagulation and. Semin. Immunopathol. 2012; 34(1):93-106. DOI: 10.1007/s00281-011-0285-5

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОЙ БОЛИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСМЕМБРАННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПОСЛЕ СРЕДИННОЙ ЛАПАРОТОМИИ

**КОНТОРЕВ КОНСТАНТИН ВАСИЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0641-5720; аспирант кафедры факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: kkontorev@mail.ru

**ЗДЗИТОВЕЦКИЙ ДМИТРИЙ ЭДУАРДОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2498-3844; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: zdz64@mail.ru

**БОРИСОВ РОМАН НИКОЛАЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-9670-9476; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: boron-5@yandex.ru

**НИКИФОРОВА ЕКАТЕРИНА ДЕНИСОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2957-887X; студентка 602 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: 89831533916@mail.ru

**ГРИЦЕНКО ДМИТРИЙ АНДРЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4826-2398; студент лечебного факультета «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: gricenko-dima2015@mail.ru

**ОВСИЕНКО ДАРЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2760-3568; студентка лечебного факультета «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: ovsienko.d01@mail.ru

**Реферат. Введение.** Болевой синдром остается актуальной проблемой для пациентов в раннем послеоперационном периоде, перенесших срединную лапаротомию. Применение современных опиоидных анальгетиков помимо эффективной борьбы с послеоперационной болью несет ряд отрицательных системных воздействий на организм, что требует поиска новых методик анальгезии. **Цель исследования** – определить эффективность применения авторского устройства с применением полупроницаемых мембран для обезболивания срединной лапаротомной раны в отношении купирования болевого синдрома у больных, перенесших абдоминальные операции, в сравнении с классической парентеральной анальгезией. **Материалы и методы.** В исследовании проанализирована интенсивность раневого болевого синдрома у 70 пациентов, оперированных срединным лапаротомным доступом по поводу травм и острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Контрольная группа включила 35 человек. Аналогичное количество больных составила и опытная группа. Контрольной группе проводилось обезболивание в раннем послеоперационном периоде системными анальгетиками – опиоидными и нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами. В исследуемой группе пациентам во время операции имплантировалось ретромультиарно устройство по авторской методике с применением полупроницаемой мембраны, через которое осуществлялась трансмембранная блокада местными анестетиками влагалитц прямых мышцы живота. **Результаты и их обсуждение.** Опиоидные анальгетики в послеоперационном периоде не вводились всем пациентам исследуемой группы ввиду незначительного болевого синдрома. **Выводы.** Устройство для обезболивания срединной лапаротомной раны с применением полупроницаемой мембраны обеспечивает купирование болевого синдрома, позволяющее отказаться от опиоидов и значительно ограничить применение нестероидных противовоспалительных средств.

**Ключевые слова:** срединная лапаротомия, полупроницаемая мембрана, послеоперационная боль, опиоидные анальгетики.

**Для ссылки:** Конторов К.В., Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н. и др. Сравнительная оценка эффективности лечения раневой боли с применением трансмембранных технологий после срединной лапаротомии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.30-34. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).30-34.

## COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF WOUND PAIN TREATMENT USING TRANSMEMBRANE TECHNOLOGIES AFTER MEDIAN LAPAROTOMY

**KONTOREV KONSTANTIN V.**, ORCID ID: 0000-0002-0641-5720; postgraduate student of the Department of faculty surgery named after professor Yu.M.Lubensky, «Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky», Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, e-mail: kkontorev@mail.ru

**ZDZITOVETSKY DMITRII E.**, ORCID ID: 0000-0002-2498-3844; D.M.Sc., Associate Professor, Head of the Department of faculty surgery named after professor Yu.M.Lubensky, «Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky», Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, e-mail: zdz64@mail.ru

**BORISOV ROMAN N.**, ORCID ID: 0000-0001-9670-9476; PhD, Associate Professor of the Department of faculty surgery named after professor Yu.M.Lubensky, «Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky», Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, e-mail: boron-5@yandex.ru

**NIKIFOROVA EKATERINA D.**, ORCID ID: 0000-0003-2957-887X, student of the medical faculty, «Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky», Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, e-mail: 89831533916@mail.ru

**GRICENKO DMITRII A.**, ORCID ID: 0000-0002-4826-2398; student of the medical faculty, «Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenetsky», Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, e-mail:

**OVSSENKO DARIA V.**, ORCID ID: 0000-0003-2760-3568; a student of the medical faculty, «Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenetsky», Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, e-mail: ovsienko.d01@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Pain syndrome remains an urgent problem for patients who have undergone median laparotomy in the early postoperative period. The use of modern opioid analgesics, in addition to effectively combating postoperative pain, has a number of negative systemic effects on the body, which requires the search for new methods of analgesia. **Aim.** To determine the effectiveness of the author's device using semipermeable membranes for anesthesia of the median laparotomy wound in relation to the relief of pain syndrome in patients who have undergone abdominal surgery, in comparison with classical parenteral analgesia. **Materials and methods.** We analyzed the intensity of wound pain syndrome in 70 patients underwent a median laparotomy surgery for injuries and acute abdominal surgical diseases. A control group included 35 people. An experimental group had the similar number of patients. The control group received pain relief in the early postoperative period with systemic analgesics – opioid and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In the study group, during the operation, the device was implanted in patients retromuscularly according to the author's method using a semipermeable membrane, through which a transmembrane blockade of the sheaths of the rectus abdominis muscles was carried out with local anesthetics. **Results and discussion.** Opioid analgesics were not administered to all patients of the study group in the postoperative period due to a mild pain syndrome. **Conclusion.** The device for analgesia of the median laparotomy wound with the use of a semipermeable membrane provides relief of pain syndrome, which allows abandoning opioids and limiting the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs significantly.

**Key words:** midline laparotomy, semi-permeable membrane, postoperative pain, opioid analgesics.

**For reference:** Kontorev KV, Zdzitovetsky DE, Borisov RN. et al. Comparative evaluation of the effectiveness of wound pain treatment using transmembrane technologies after median laparotomy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 30-34. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).30-34.

**Введение.** Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей. Физиологически боль – это биологическая система предупреждения, защищающая организм от вредных раздражителей. В результате боль часто рассматривается как негативное явление. Эффективный контроль боли может облегчить раннюю мобилизацию и уменьшить послеоперационные осложнения [1]. Адекватное обезбоживание является ключом к успеху программы расширенного восстановления после операции, в частности, после срединной лапаротомии [2].

До настоящего времени распространенность применения сильнодействующих и опиоидных анальгетиков остается на достаточно высоком уровне. Смертность от передозировки наркотических лекарственных препаратов стала эпидемией в Соединенных Штатах Америки. За последние 15 лет этот показатель вырос в 3 раза в основном из-за увеличения летальных исходов, связанных с употреблением опиоидов. За тот же период почти полмиллиона человек умерли от передозировки отпускаемых по рецепту лекарств [3, 4]. Опиоиды, в том числе отпускаемые по рецепту лекарственные средства, причастны к 61% смертей от передозировки наркотиков. За последние несколько лет темпы роста смертности от часто назначаемых опиоидов несколько замедлились, в то время как показатели смертности от синтетических опиоидов значительно увеличились [5]. Эта эпидемия нанесла тяжелый ущерб здоровью американской нации, и появились данные о том, что смерти, связанные с опиоидами, привели к сокращению средней продолжительности жизни на 0,21 года, что способствовало общему снижению ожидаемой продолжительности жизни с 2014 по 2015 год [6]. С 2006 по 2012 год количество

назначений опиоидов значительно увеличилось с желаемым акцентом на лечение боли у пациентов [7, 8]. Однако, возрастание количества назначений опиоидов, не было связано с ожидаемым снижением частоты сообщений о боли среди американцев [9]. Кроме этого, многие наркотические препараты остаются неиспользованными в послеоперационном периоде [10, 11]. Около 21% пациентов, которым впервые их назначили на любой срок, получают больше рецептов эпизодически, а 6% переходят на длительный прием [12]. До половины пациентов, которые принимают опиоиды не менее 3 месяцев, остаются на опиоидах 5 лет спустя и, вероятно, станут пожизненными потребителями [13-15]. Поэтому стратегия борьбы с послеоперационной болью не теряет своей актуальности, в частности, в абдоминальной хирургии.

В последние годы все более широкое распространение в решении данной проблемы приобретают местные анестетики. Известны различные методики раневого обезбоживания, отличающиеся способом подачи местного анестетика в рану: пункционные и посредством имплантации полихлорвиниловых катетеров в определенные слои передней брюшной стенки. Более высокое качество обезбоживания достигается непрерывной подачей препарата (что возможно лишь при наличии установленного катетера), в сравнении с его интервальным введением. Анальгезирующий эффект непрерывной местной инфильтрационной анестезии операционной срединной лапаротомной раны главным образом зависит от расположения катетера [16]. Например, подкожное размещение катетера ограничено блокирует париетальные ноцицептивные нервные окончания в фасциальных слоях брюшной стенки, которые повреждаются во время операции. Предбрюшинные варианты введения анестетика (в

частности, ретромускулярное) являются идеальным вариантом контроля боли, так как способствуют более длительному анестезирующему эффекту [17]. Наиболее полно этим требованиям соответствует депо с местным анестетиком, выполненное из полупроницаемых мембран, установленных в области оперативного вмешательства.

**Цель исследования** – определить эффективность применения авторского устройства с использованием полупроницаемых мембран для обезболивания срединной лапаротомной раны в отношении купирования болевого синдрома у больных, перенесших абдоминальные операции, в сравнении с классической парентеральной анальгезией.

**Материалы и методы.** В исследовании проанализирована интенсивность раневого болевого синдрома у 70 пациентов, оперированных срединным лапаротомным доступом по поводу травм и острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Контрольная группа включала 35 человек. Аналогичное количество больных составила и опытная группа. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта», в редакции 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Обе группы исследования были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния, основной и сопутствующей патологии.

В исследование не включались пациенты с открытым и полуоткрытым ведением брюшной полости, больные с сочетанной травмой, пациенты, находящиеся в раннем послеоперационном периоде на искусственной вентиляции легких, пребывающие в агональном и бессознательном состоянии, с выраженным когнитивным дефицитом и не способные к критическому мышлению. Также были исключены больные, имеющие аллергические реакции на местные анестетики. В критерии исключения попадали и несовершеннолетние пациенты.

Контрольной группе проводилось обезболивание в раннем послеоперационном периоде системными анальгетиками – опиоидными и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В исследуемой группе пациентам во время операции перед ушиванием срединной лапаротомной раны, отступая от ее края по 1-1,5 см с обеих сторон, ретромускулярно имплантировалось устройство по авторской методике с применением полупроницаемой мембраны, представляющей собой герметичную ёмкость, из которой происходит диализ молекул местного анестетика в окружающие ткани, что обеспечивает длительную блокаду влажных мышц живота. Установка устройства производилась непосредственно в ходе операции хирургом после завершения ее основного этапа, перед ушиванием

срединной раны. По завершению закрытия операционного доступа начиналась непрерывная подача местного анестетика (ропивакаин 0,2%) через инфузионную помпу непрерывно со скоростью подачи 5 мл/час.

У пациентов проводилась оценка болевого синдрома в течение первых 10 дней послеоперационного периода по 10-бальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) за равные промежутки времени, по результатам оценки осуществлялась коррекция анальгезирующей терапии.

Статистический анализ проводился в программе StatSoft Statistica 12. Учитывая наличие в исследовании ранговых и качественных признаков, распределение признано ненормальным.

Количественные данные представлены в работе в формате медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля): Me (25%; 75%). Для оценки различий ранговых и качественных переменных между двумя связанными группами использовали критерий Вилкоксона, а при оценке тех же переменных между двумя несвязанными группами – критерий Манна–Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Относительные частоты (доли) представлены со стандартной ошибкой доли (выраженной в %).

**Результаты и их обсуждение.** Динамика медианы болевого синдрома по ВАШ в раннем послеоперационном периоде в зависимости от применяемого метода обезболивания представлена на рисунке 1. В первые сутки послеоперационного периода у пациентов контрольной группы медиана ВАШ составила 4 [4; 5], на вторые сутки – 4 [4; 4], при этом болевой синдром значительно отличался ( $p = 0,003$ ). На 3 сутки данный показатель снизился в сравнении со 2 днем до 3 [3; 4] по шкале ВАШ, что значительно ( $p < 0,001$ ). Медиана на 4 сутки 3 [3; 3], уменьшение интенсивности боли с предыдущим днем значительно ( $p < 0,001$ ). Болевой синдром на 5 сутки в среднем был равен 2 [2; 3], что являлось значимым снижением, в сравнении с 4 сутками ( $p < 0,001$ ). На 7 сутки медиана ВАШ снизилась уже до 1 [1; 1], что значительно меньше ( $p < 0,001$ ), чем на 5 сутки. На 10 сутки медиана оценки болевого синдрома составила 0 [0; 0], это статистически значимое снижение боли, в сравнении с 7 ( $p < 0,001$ ). У пациентов контрольной группы медиана по ВАШ снижается на протяжении послеоперационного периода от 4 и достигает показателя 0 на 10 сутки.

Медиана болевого синдрома по ВАШ в исследуемой группе уже в 1 сутки составила 1 [1; 2]. Во 2 сутки у данной группы медиана по ВАШ также равна 1 [1; 2], при этом снижение болевого синдрома значительно ( $p = 0,003$ ). В 3 сутки медиана 1 [1; 1], снижение болевого синдрома с предыдущим днем являлось также статистически значимым ( $p = 0,005$ ). Показатели медианы в 4 сутки аналогичны таковой в 3 сутки, отличия незначимы ( $p = 0,361$ ). На 5 сутки этот показатель равен 1 [0; 1], что значительно относительно 4 суток ( $p = 0,007$ ). Медиана болевого синдрома на 7 сутки по ВАШ снизилась до 0 [0; 1], изменения значимы ( $p = 0,002$ ) в сравнении с 5

днем. На 10 сутки раннего послеоперационного периода медиана составила 0 [0; 0], снижение болевого синдрома относительно 7 суток статистически значимо ( $p=0,008$ ). У всех пациентов исследуемой группы с 1 по 7 сутки медиана боли по ВАШ не превышала показатель 1, а к 10 суткам этот показатель снизился до 0.

Болевой синдром между контрольной и исследуемой группами в одни и те же сутки значительно отличался и был ниже у пациентов исследуемой группы ( $p<0,05$ ) с 1 по 7 сутки раннего послеоперационного периода. На 10 сутки статистически значимых отличий интенсивности болевого синдрома в сравниваемых группах ожидаемо не наблюдалось ( $p=0,077$ ).

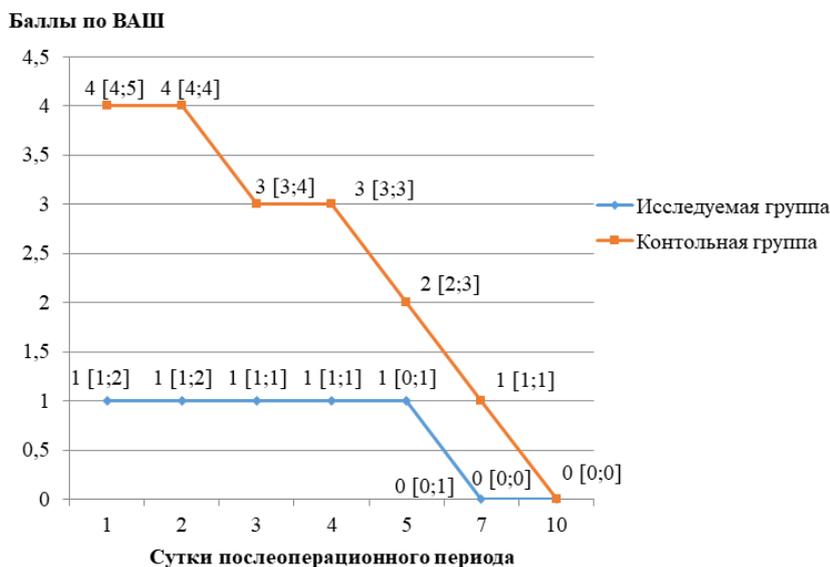


Рис.1. Сравнение медианы болевого синдрома по шкале ВАШ у пациентов контрольной и исследуемой групп  
Fig.1. Comparison of the median pain syndrome on the VAS scale in patients of the control and study groups

Всем пациентам контрольной группы в первые двое суток проводились инъекции опиоидными анальгетиками ввиду болевого синдрома, равного 4-5 баллам по шкале ВАШ. 17 человек из 35 (48,6±8,4%) получали на 3 сутки опиоидные анальгетики, так как отмечали болевой синдром по шкале ВАШ равный 4 баллам. Остальные пациенты (51,4±8,4%) получали инъекции НПВП на 3 сутки послеоперационного периода. На 4 сутки 2 пациентам потребовалось введение опиоидных анальгетиков ввиду интенсивной боли 4 балла по ВАШ, при этом 5 пациентов из 35 отмечали незначительный болевой синдром (ВАШ-2), ввиду чего в постановке обезболивающих препаратов не нуждались. 28 пациентов (80±6,8%) на 4 сутки еще требовалось введение НПВП, так как показатели ВАШ у них составляли 3 балла. На 5 сутки 11 человек в контрольной группе получали однократные инъекции НПВП ввиду болевого синдрома по шкале ВАШ-3, остальные 24 человека (68,6±7,8%) отмечали боли до 2 баллов по ВАШ, поэтому не нуждались в анальгезии. На 7 сутки не один из пациентов контрольной группы не нуждался в парентеральном введении анальгетиков, так как интенсивность боли не превышала 2 балла по ВАШ (из них 8 человек имели ВАШ-2; 22 человека (62,9±8,2%) – ВАШ-1; 5 человек – ВАШ-0). На 10 сутки лишь 2 пациента отмечали незначительную боль в области послеоперационной раны по шкале ВАШ в 1 балл, тем не менее, в парентеральных анальгетиках в эти сутки никто не нуждался. Различия в контрольной группе

по болевому синдрому в первые 10 дней послеоперационного периода оказались статистически значимыми ( $p<0,001$ ).

У 8 пациентов исследуемой группы с имплантированным устройством для анальгезии срединной лапаротомной раны в 1 сутки послеоперационного периода болевой синдром достигал 3 баллов по шкале ВАШ, и этим больным проводились дополнительные инъекции НПВП внутримышечно, причем 2 человека из 8 получили за первые сутки 2 инъекции, остальные 75±7,3% – 1 инъекцию. 27 (77,1±7,1%) пациентам исследуемой группы уже с первого дня послеоперационного периода проводилось только ретромускулярное введение местного анестетика через полупроницаемую мембрану, болевой синдром по шкале ВАШ у этих больных не превышал 2 баллов. Со 2 суток послеоперационного периода пациенты исследуемой группы НПВП не вводились, из них у 9 человек боль по ВАШ держалась на уровне 2 баллов, остальные 26 человек (74,3±7,4%) отмечали ВАШ-1. На 3 сутки у 1 пациента болевой синдром составлял 2 балла по шкале ВАШ, у 2 пациентов – ВАШ-0, а остальные 32 пациента (91,4±4,7%) отмечали 1 балл по ВАШ. На 4 сутки у 3 больных болевой синдром отсутствовал (ВАШ-0), у 32 больных (91,3±4,8%) интенсивность боли отмечена в 1 балл по ВАШ. На 5 сутки послеоперационного периода уже 14 человек не отмечали болевой синдром, однако, у 21 пациента (60±8,2%) жалобы на раневую боль сохранялись на уровне 1 балла. На 7 сутки у 9 пациентов еще присутствова-

ла болевая импульсация в 1 балл по шкале ВАШ, остальные 26 человек (74,3±7,4%) жалоб на боли не предъявляли. На 10 сутки у всех пациентов отсутствовал болевой синдром. Опиоидные анальгетики в послеоперационном периоде не вводились всем пациентам исследуемой группы ввиду незначительного болевого синдрома. Различия между показателями болевого синдрома исследуемой группы в первые 10 дней послеоперационного периода оказались незначимыми лишь в 3 и 4 сутки ( $p=0,361$ ), во все остальные дни болевой синдром значительно отличался ( $p<0,001$ ).

Общее количество введенных НПВП в исследуемой группе было значимо меньше, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ).

В проанализированных источниках литературы, где использовались различные способы введения анестетика в области лапаротомной раны, сказано об эффективности данных методов и отсутствии системных побочных реакций. Однако, ни одна из этих методик не позволяла полностью отказаться от опиоидов, в отличие от авторского устройства с применением полупроницаемых мембран [16-17].

#### **Выводы:**

1. Применение предложенного устройства из полупроницаемых мембран для подведения местного анестетика к лапаротомной ране эффективнее купирует болевой синдром при абдоминальных операциях в сравнении с традиционным применением парентеральных анальгетиков на протяжении послеоперационного периода.

2. Пациенты исследуемой группы не нуждались в раннем послеоперационном периоде в опиоидных анальгетиках, в отличие от пациентов контрольной группы.

3. Потребность в НПВП значимо ниже в исследуемой группе в сравнении с контрольной.

*Прозрачность исследования. Исследование было поддержано внутривузовским грантом для молодых ученых и обучающихся в соответствии с приказом 462 от 12.07.2021г. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

*Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Yip VS, Dunne DFJ, Samuels S, et al. Adherence to early mobilisation: key for successful enhanced recovery after liver resection. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42 (10): 1561–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.07.015
2. Zhang B, Wang G, Liu X et al. The opioid-sparing effect of perioperative dexmedetomidine combined with oxycodone infusion during open hepatectomy: a randomized controlled trial. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 940. DOI: 10.3389/fphar.2017.00940
3. Rudd R, Aleshire N, Zibbell J, et al. Increases in drug and opioid overdose deaths—United States, 2000–

2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 64 (50-51): 1378-1382. DOI: 10.15585/mmwr.mm6450a3
4. Rudd RA, Seth P, David F, et al. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths—United States, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65 (50-51): 1445-1452. DOI: 10.15585/mmwr.mm655051e1
5. Centers for Disease Control and Prevention. Pocket guide: tapering opioids for chronic pain. Available at: [https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/clinical\\_pocket\\_guide\\_tapering-a.pdf](https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/clinical_pocket_guide_tapering-a.pdf). Accessed January 15, 2018.
6. Dowell D, Arias E, Kochanek K, et al. Contribution of opioid-involved poisoning to the change in life expectancy in the United States, 2000–2015. *JAMA.* 2017; 318 (11): 1065-1067. DOI: 10.1001/jama.2017.9308
7. Volkow ND, McLellan TA, Cotto JH, et al. Characteristics of opioid prescriptions in 2009. *JAMA.* 2011; 305 (13): 1299-1300. DOI: 10.1001/jama.2011.401
8. Centers for Disease Control and Prevention. Prescribing data. Available at: [www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing.html](http://www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing.html). Accessed September 20, 2017.
9. Daubresse M, Chang H, Yu Y, et al. Ambulatory diagnosis and treatment of nonmalignant pain in the United States, 2000–2010. *Med Care.* 2013; 51 (10): 870-878. DOI: 10.1097/MLR.0b013e3182a95d86
10. Bicket MC, Long JJ, Pronovost PJ, et al. Prescription opioid analgesics commonly unused after surgery: a systematic review. *JAMA Surg.* 2017; 152 (11): 1066-1071. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0831
11. Kim N, Matzon JL, Abboudi J, et al. A prospective evaluation of opioid utilization after upper-extremity surgical procedures: identifying consumption patterns and determining prescribing guidelines. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98 (20): e89. DOI: 10.2106/JBJS.15.00614
12. Hooten WM, St Sauver JL, McGree ME, et al. Incidence and risk factors for progression from short-term to episodic or long-term opioid prescribing: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90 (7): 850-856. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.04.012
13. Braden J, Fan M, Edlund M, et al. Trends in use of opioids by noncancer pain type 2000–2005 among Arkansas Medicaid and HealthCore enrollees: results from the TROUP study. *J Pain.* 2008; 9 (11): 1026-1035. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.06.002
14. Martin BC, Fan MY, Edlund MJ, et al. Long-term chronic opioid therapy discontinuation rates from the TROUP study. *J Gen Intern Med.* 2011; 26 (12): 1450-1457. DOI: 10.1007/s11606-011-1771-0
15. Von Korff M, Saunders K, Thomas Ray G, et al. De facto long term opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain.* 2008; 24 (6): 521-527. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318169d03b.
16. Beaussier M, White P F, Raeder J. Is a negative meta-analyses consisting of heterogenic studies on wound catheters sufficient to conclude that no additional studies are needed? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012; 56 (3): 396–397. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02604.x.
17. Sherwinter DA, Ghaznavi AM, Spinner D, et al. Continuous infusion of intraperitoneal bupivacaine after laparoscopic surgery: a randomized controlled trial. *Obes Surg.* 2008; 18 (12): 1581–1586. DOI: 10.1007/s11695-008-9628-2

## ЗУБОЧЕЛЮСТНЫЕ АНОМАЛИИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА СЕМЬИ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА

**ХАДЫЕВА МАДИНА НАИЛЕВНА**, ORCID ID: 0009-0002-0643-0418; канд. мед. наук, главный врач и директор сети стоматологических клиник «УниДент», Россия, 420016, г. Казань, ул. Чистопольская 79, ул. Оренбургский тракт 2, e-mail: madina-565@mail.ru

**ГАЛИУЛЛИН АФГАТ НАБИУЛЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-1294-4055; докт. мед. наук, профессор кафедры общей гигиены, УМЦ «Бережливые технологии в здравоохранении» ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова 49, e-mail: kybm@mail.ru

**ЯКИМОВА ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0009-0003-5231-7755; канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии и имплантологии ФГАОУ ВО «Казанского (Приволжского) Федерального университета» института фундаментальной медицины и биологии, Россия, 420021, Казань, ул. Кремлевская 18, e-mail: optima00@list.ru

**Реферат. Введение.** Зубочелюстные аномалии среди детей дошкольного возраста не имеют тенденции к снижению. Изучение влияния разных факторов на возникновение и развитие зубочелюстных аномалий представляет несомненный интерес. **Цель исследования.** Изучить влияние типов семей на распространенность и нозологию заболеваний зубочелюстной системы. **Материалы и методы.** Обследовано 2556 детей обоих полов дошкольного возраста из разных типов семей в возрасте от года до 6 лет. Для статистической обработки данных исследования использовали методы описательной статистики. Достоверность в сравниваемых группах проводили путем определения средних величин, средней ошибки показателя критерия Стьюдента. **Результаты и их обсуждение.** Распространенность зубочелюстных аномалий среди детей дошкольного возраста оказалась выше среди мальчиков всех возрастов ( $63,6 \pm 1,353\%$ ), по сравнению с девочками ( $57,5 \pm 1,376\%$ ). Установлено, что наиболее подвержены зубочелюстным аномалиям дети из замещающего типа семей. Распространенность зубочелюстных нарушений составляла – 100% случаев во всех возрастных группах среди детей из семей усыновителей. Так же высокая распространенность зубочелюстных аномалий была зафиксирована среди детей дошкольного возраста, проживающих в неполных семьях –  $82 \pm 2,78\%$  случаев. Наименьшая распространенность зубочелюстных аномалий оказалась среди детей, проживающих в полных семьях –  $56,1 \pm 1,129\%$  случаев, а также в расширенных семьях –  $59,2 \pm 3,367\%$  случаев. У детей, проживающих в восстановленных семьях, распространенность зубочелюстных аномалий оказалась ниже –  $78,9 \pm 3,167\%$ , чем у детей, проживающих в замещающих и неполных семьях, однако выше, чем у детей, проживающих в полных и расширенных семьях. При анализе структуры зубочелюстных аномалий было выявлено, что чаще всего встречались патологии прикуса (прогнатического и глубокого), а также аномалии зубных дуг. Наименее часто встречающейся патологией зубочелюстной системы среди обследованных детей оказалась патология прикуса – перекусный прикус. Дети более старшей возрастной группы (от 4,6-6 лет) наиболее подвержены зубочелюстным аномалиям по сравнению с другими возрастными группами детей дошкольного возраста. **Выводы.** Представленные в статье данные имеют практическую значимость для проведения и разработки профилактических мер, с учетом типа семьи и морфофункционального развития ребенка.

**Ключевые слова:** дети дошкольного возраста, зубочелюстные аномалии, типы семей, патология прикуса, молочный прикус, сменный прикус.

**Для ссылки:** Хадыева, М.Н., Галиуллин А.Н., Якимова Ю.Ю. Зубочелюстные аномалии у детей дошкольного возраста с учетом типа семьи и морфофункционального развития ребенка // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.35-41. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).35-41.

## PRESCHOOL CHILDREN DENTOALVEOLAR DEFORMITIES DEPENDING ON FAMILY TYPES AND MORPHOFUNCTIONAL CHILD DEVELOPMENT

**KHADYEVA MADINA N.**, ORCID ID: 0009-0002-0643-0418; Cand. sc. med., Head Physician and Director of UniDent, a network of dental clinics, 79 Chistopolskaya str. and 2 Orenburg tract, 420016 Kazan, Russia, e-mail: madina-565@mail.ru

**GALIULLIN AFGAT N.**, ORCID ID: 0000-0002-1294-4055; Dr. sc. med., Professor of at the Department of General Hygiene, UMC Lean Technologies in Healthcare, Kazan State Medical University, 49 Butlerova, 420012 Kazan, Russia, e-mail: kybm@mail.ru.

**YAKIMOVA JULIA YU.**, ORCID ID: 0009-0003-5231-7755; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 18 Kremlevskaya str., 420021 Kazan, Russia, e-mail: optima00@list.ru

**Abstract. Introduction.** Dentofacial deformities in preschool children do not show any downtrend. Studying how various factors affect their occurrence and development is of undoubted interest. Our **aim** was to study the impact of family types on the prevalence and nosology of dental system diseases. **Materials and Methods.** 2,556 children were examined, aged one to six years, of both genders, and from families of different types. To statistically process the study findings, descriptive statistics methods were used. Integrity was assessed in the compared groups by averaging and computing error in mean, using Student's t-test. **Results and Discussion.** Prevalence of dental abnormalities among preschool children was higher among boys of all ages ( $63.6 \pm 1.353\%$ ), as compared to girls ( $57.5 \pm 1.376\%$ ). It was found that children from substitute families were most susceptible to dental abnormalities. Prevalence of dentoalveolar deformities was in 100% of cases in all age groups in children from adoptive families. High prevalence of dentoalveolar anomalies was also recorded in preschool children living in incomplete families, i.e., in  $82 \pm 2.78\%$  of cases. The lowest prevalence of dentoalveolar deformities was found in children living in full families, i.e., in  $56.1 \pm 1.129\%$  of cases, and in extended families, i.e., in  $59.2 \pm 3.367\%$  of cases. In children living in reconstituted families, dentoalveolar abnormalities are found less frequently ( $78.9 \pm 3.167\%$ ) than in children living in substitute and one-parent families, but more frequently than in children living in nuclear and extended families. When analyzing the structure of dentoalveolar anomalies, it was

found that most often there were bite pathologies (prognathic and deep bites), as well as abnormalities of dental arches. The least common pathology of the jawbone system in the examined children turned out to be the cross-bite pathology. Older age group children (aged 4.6-6 years) are most susceptible to dentoalveolar abnormalities as compared to other ages of preschool children. **Conclusions.** Data presented in this article are of practical importance for implementing and developing preventive measures, considering the type of family and the morphofunctional development of the child. **Keywords:** preschool children, dentoalveolar deformities, family types, bite pathology, milk bite, replaceable bite. **For reference:** Khadyeva MN, Galiullin AN, Yakimova JY. Preschool children dentoalveolar deformities depending on family types and morphofunctional child development. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 35-41. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).35-41.

**В**ведение. Исследование распространённости зубочелюстных патологий, занимающих одно из главных мест в структуре стоматологической заболеваемости у детей, представляет значительный практический и научный интерес [1,2,3]. Установлена взаимосвязь между зубочелюстными аномалиями (ЗЧА) и нарушениями опорно-двигательного аппарата, угнетением дыхательной, пищеварительной и сердечно-сосудистой системами [4]. Пациенты с зубочелюстными аномалиями с ранних лет предъявляют жалобы на нарушение функции глотания, речеобразования, а при более тяжелых нарушениях зубочелюстной системы на эстетическую неудовлетворенность, выражающуюся в асимметрии лица или диспропорции лицевого скелета [5]. Данные литературы свидетельствуют о высокой распространённости зубочелюстной патологии, среди детского и взрослого населения [6]. Проведенные исследования свидетельствуют о появлениях первых признаков зубочелюстных аномалий у детей до одного года, что требует поиска новых принципов и подходов целенаправленной профилактики, в том числе в период внутриутробного развития плода, а также изучения влияния ряда факторов на организм матери и ребенка на развитие зубочелюстных аномалий [7]. Установлено, что в возрасте детей первого года жизни в 7-10% случаев можно выявить признаки формирования зубочелюстных аномалий [8]. Среди детей раннего возраста (1-3 года) распространённость данной патологии достигает 33%. У дошкольников частота встречаемости зубочелюстных аномалий увеличивается до 56-71% [9]. По наблюдениям В.А. Андреевой (2016) одной из причин повышения распространённости зубочелюстных аномалий среди детей и подростков является преждевременное удаление временных зубов. При этом увеличивается число детей дошкольного возраста, имеющих дефекты зубных рядов [10]. В то же время выявлены высокие показатели распространённости зубочелюстных аномалий среди детей в зависимости от влияния различных факторов [1,2,11,12]. Так, например, при эпидемиологическом исследовании стоматологического статуса детей из разных этнических групп (русской, алтайской) и детей метисов, совместно проживающих на территории Республики Алтай, было выявлено, что распространённость зубочелюстных аномалий у детей русской этнической группы составила  $64,3 \pm 3,0\%$ , у детей метисной группы -  $86,1 \pm 2,2\%$ , у детей алтайской этнической группы этот показатель не превышал  $69,8 \pm 2,7\%$  [13]. Проведенные исследования в Краснодарском крае зубочелюстных аномалий у детей показали, что аномалии отдель-

ных зубов выявились у 6,1%, аномалии челюстей – у 13,5%, прикуса – у 23,1%, сочетанные поражения отмечались у 5,6% обследованных [14]. Известно, что состав и состояние семей заметно сказывается на возникновении отдельных заболеваний [15,16]. Например, среди детей первых 3 лет жизни в неполных семьях (обычно без отца), доля часто болеющих детей оказывается в 1,5–2 раза больше, чем в полных. Частота заболеваний пневмонией у детей в неполных семьях наблюдается в 4 раза выше, чем в полных [17]. Напряженные отношения в семье, неблагоприятный психо-эмоциональный климат способствуют возникновению и более тяжелому течению ревматизма у детей и подростков. В таких семьях обнаруживается в 2,3 раза больше детей с язвенной болезнью желудка и в 1,7 раза – с гастродуоденитами [17]. В связи с этим, изучение влияния факторов семьи на развитие и возникновение зубочелюстных аномалий у ребенка представляет несомненный интерес.

**Цель исследования:** характеристика распространённости зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста в зависимости от типа семьи и морфофункционального развития ребенка.

**Материалы и методы.** Для изучения зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста, нами были обследованы 2556 детей обоих полов, проживающих в РТ. Все обследованные дети проживали в разных типах семей, всего нами было выделено пять типов семей. Первый тип – полные семьи, эти семьи характеризовались совместным проживанием родителей и их детей, всего нами было обследовано 1929 детей из 1842 семей этого типа. Второй тип – составили неполные семьи, которые так же называются монородительскими, где ребенок проживает и воспитывается только одним из биологических родителей. В нашем исследовании приняли участие 222 ребенка из 217 семей неполного типа. Расширенный тип семьи – это те семьи, где дети проживали не только с обоими родителями, но и совместно с другими родственниками. Нами было выделено 199 семей расширенного типа и обследовано 213 детей из них. Восстановленные семьи – это семьи, характеризующиеся проживанием ребенка совместно с отчимом или мачехой и с одним из биологических родителей. Нами было осмотрено 166 детей из 146 семей восстановленного типа. Замещающие семьи – это семьи, в которых дети-сироты или отказные дети проживали в новой семье – усыновителей, всего было 25 замещающих семей, которые включали в себя 26 детей. Согласно морфофункциональному развитию ребенка и зубочелюстной системы, дети были разделены на

4 группы в зависимости от их возраста. 1 группа включала детей в период появления первых молочных зубов, в нее вошли 185 детей в возрасте от 0 до 1 года, из них 87 мальчиков, 98 девочек. 2 группа включала детей от 1,1 до 2,5 лет в количестве 234 ребенка, 115 мальчиков и 119 девочек, данный возрастной период характеризуется формированием временного прикуса. 3 группа состояла из детей со сформированным временным прикусом и включила в себя 1024 ребенка, 511 мальчиков и 513 девочек - в возрасте от 2,6 до 4,5 лет. Четвертую группу составили 1113 детей, 552 мальчика и 561 девочка, в возрасте от 4,6 до 6 лет, данный период характеризует состояние, предшествующее смене зубов. Для изучения зубочелюстных аномалий нами была разработана специальная карта с учетом рекомендаций ВОЗ. Обследование детей включало в себя осмотр ребенка и беседу с его родителями или опекунами, заполнение медицинской документации, определение типа семьи, заполнение индивидуальной карты, в которой фиксировали выявленные аномалии зубочелюстной системы. Осмотр ребенка начинали с осанки, так как нарушение осанки нередко сочетается с нарушением дыхания, непосредственно влияющего на формирование зубных рядов и прикуса. При осмотре лица изучали фас и профиль, оценивали основные органы и мышцы зубочелюстной системы в состоянии покоя, при смыкании зубов, разговоре и мимических движениях, что позволило определить наличие функциональных отклонений в соответствии с лицевыми признаками и симптомами. Осмотр зубных рядов, зубов, слизистой рта проводили с помощью набора стоматологических стерильных индивидуально упакованных инструментов. Достоверность в сравниваемых группах проводили путем определения средних величин (M), средней ошибки показателя (m), критерия Стьюдента (t) и значения P. Для изучения силы влияния типа семьи на возникновения зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста было построено 5 однофакторных дисперсионных комплексов ( $\Gamma^2=%$ ).

**Результаты и их обсуждения.** Изучение зубов и зубочелюстной системы у детей дошкольного

возраста среди детей РТ выявило высокую распространенность зубочелюстных аномалий, как среди обследованных мальчиков, так и среди девочек, однако распространенность этих заболеваний была неодинаковой в зависимости от возраста ребенка. Данные о распространенности зубочелюстных аномалий среди обследованных детей представлены в таблице 1 (см. табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что наиболее высокой распространенность зубочелюстных аномалий оказалась среди детей в возрасте от 4,6 и до 6 лет и составила  $69,2 \pm 1,383\%$ . Причем, распространенность зубочелюстных аномалий среди мальчиков оказалась выше в данной возрастной группе  $72,1 \pm 1,909\%$ , по сравнению с девочками того же возраста  $66,3 \pm 1,995\%$  ( $p < 0,01$ ). Наименьшая распространенность зубочелюстных аномалий оказалась у детей до 1 года ( $18,9 \pm 2,878\%$ ). В данном случае распространенность зубочелюстных аномалий среди девочек оказалась несущественно выше  $-19,4 \pm 3,994\%$ , по сравнению с аналогичным показателем у мальчиков данной возрастной группы ( $18,4 \pm 4,544\%$ ), ( $p > 0,05$ ).

При анализе частоты заболеваемости зубочелюстными аномалиями нами было установлено, что наиболее распространенной патологией среди детей дошкольного возраста оказалась патология прикуса, а именно глубокий и прогнатический прикус ( $8,8\%$  и  $8,6\%$ , соответственно) (см. рис. 1).

Третье место занял открытый прикус  $-7,7\%$ , четвертое – аномалии зубных дуг  $-7,5\%$ , пятое место в частоте распространенности зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста заняли нарушения сроков прорезывания зубов  $-5,4\%$ . Наименьшая частота ЗЧА у детей дошкольного возраста выявлена при перекрестном прикусе  $-2,0\%$ , (см. рис 1).

При изучении зубочелюстных аномалий среди детей, проживающих в разных типах семей, были выявлены неодинаковые показатели их распространенности в зависимости от типа семьи ребенка (таб. 2). Из таблицы 2 видно, что наиболее подверженными возникновению зубочелюстных аномалий – оказались дети из замещающего типа семей. Во

Таблица 1

Показатели распространенности ЗЧА у детей дошкольного возраста в зависимости от морфофункционального развития и пола ребенка

Table 1

Prevalence rates of dentoalveolar abnormalities in preschool children influenced by morphofunctional development and child sex

Возраст детей	Число обсл. детей	Дети с ЗЧА	Распространенность (m±%)	Число обсл. мал.	Число мал. с ЗЧА	Распространенность (m±%)	Число обсл. дев.	Число дев. с ЗЧА	Распространенность (m±%)
0-1	185	35	18,9±2,878%	87	16	18,4±4,154%	98	19	19,4±3,994%
1,1-2,5	234	109	46,6±3,261%	115	60	52,2±4,658%	119	49	41,2±4,512%
2,6-4,5	1024	633	61,8±1,518%	511	331	64,8±2,113%	513	302	58,9±2,172%
4,6-6	1113	770	69,2±1,383%	552	398	72,1±1,909%	561	372	66,3±1,995%
Всего	2556	1547	60,5±0,966%	1265	805	63,6±1,353%	1291	742	57,5±1,376%

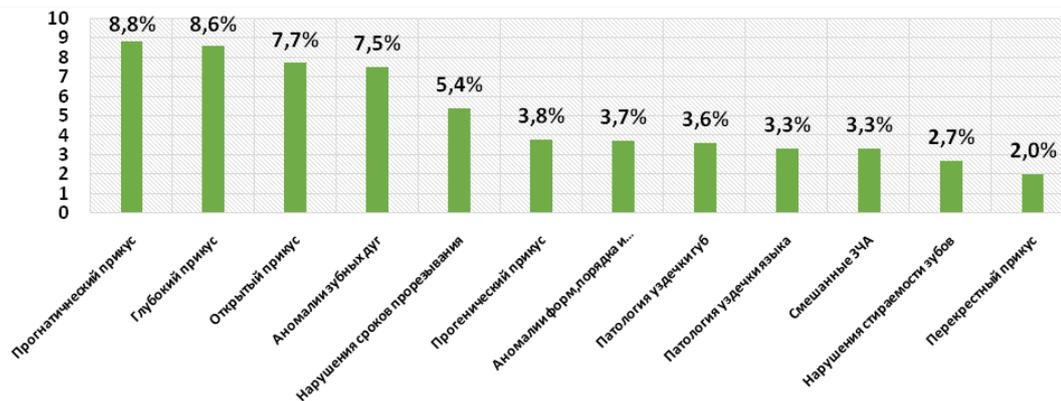


Рис. 1. Частота зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста в РТ  
Fig. 1. Incidence of dentoalveolar abnormalities in preschool children in RT

Таблица 2

Частота распространенности ЗЧА среди детей дошкольного возраста в зависимости от типа семьи в РТ

Table 2

Incidence of dentoalveolar abnormalities among preschool children by family type in RT

Возраст детей	Число обл. детей	Дети с ЗЧА	Распространенность (m±%)	Число обл. детей	Дети с ЗЧА	Распространенность (m±%)	Число обл. детей	Дети с ЗЧА	Распространенность (m±%)
0-1	185	35	18,9±2,878%	87	16	18,4±4,154%	98	19	19,4±3,994%
1,1-2,5	234	109	46,6±3,261%	115	60	52,2±4,658%	119	49	41,2±4,512%
2,6-4,5	1024	633	61,8±1,518%	511	331	64,8±2,113%	513	302	58,9±2,172%
4,6-6	1113	770	69,2±1,383%	552	398	72,1±1,909%	561	372	66,3±1,995%
Всего	2556	1547	60,5±0,966%	1265	805	63,6±1,353%	1291	742	57,5±1,376%

всех возрастах в этих семьях была зафиксирована у детей 100% пораженность зубочелюстными аномалиями.

Высокая распространенность зубочелюстных аномалий отмечалась среди детей из неполных семей, в возрасте 4,6-6 лет – 85,0%. Наименьшая распространенность патологии зубочелюстной системы обнаружены у детей из полных (56,1%) и расширенных семей (59,2%). Дети из полных семей имели те или иные виды зубочелюстных нарушений в возрасте до одного года лишь в 8,9% случаях.

В целях определения влияния типа семьи на возникновение зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста был проведен дисперсионный анализ. Для этого было построено 5 однофакторных дисперсионных комплексов. Данные о силе

влияния типа семьи на возникновение зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста приведены в таблице 3.

Далее нами была подробно изучена распространенность ЗЧА у детей в зависимости от нозологии болезней и типа семьи (см. рис 2).

Изучение распространенности зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста, в зависимости от нозологии болезней, оказалась неодинаковой в зависимости от типа семьи ребенка. Среди детей из полных семей (1929 обследованных) среди всех возрастных групп самым распространенным нарушением зубочелюстной системы оказались: глубокий (8,8%) и прогнатический прикус (8,3%). Дети с изолированным перекрестным прикусом встречались наиболее редко среди детей

Таблица 3

Показатели силы влияния типа семьи на возникновения зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста

Table 3

Indicators of the strength of the influence of family type on the occurrence of dentoalveolar abnormalities in preschool children

Тип семьи	Сила влияния $\eta^2=$ %	Доля влияния	Значение P	Ранговые места
A. Полная семья	3,62	10,6	<0,015	5
B. Неполная семья	8,24	24,5	<0,01	2
C. Расширенная семья	3,97	11,7	<0,05	4
D. Восстановленная семья	7,89	23,3	<0,01	3
E. Замещающая семья	10,12	29,9	<0,01	1

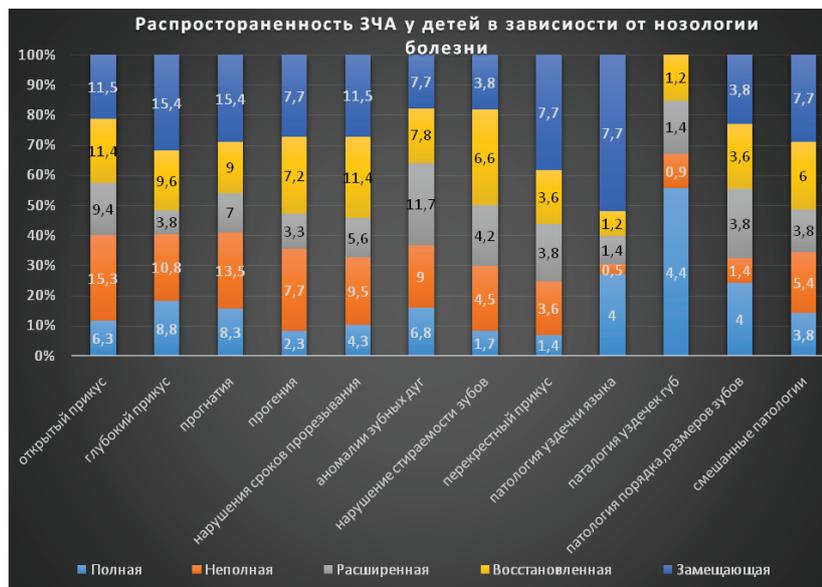


Рис.2. Распространенность ЗЧА у детей в зависимости от нозологии болезни  
Fig.2. Prevalence of dentoalveolar abnormalities in preschool children by disease nosology

из полных семей – 1,4% случаев. У детей из неполных семей (217 семей, 222 обследованных) самым распространенной зубочелюстной патологией оказались – открытый прикус (15,3%), прогнатический прикус (13,5%) и глубокий прикус (10,8%), а также было выявлено большое количество детей с нарушениями сроков прорезывания (9,5%). Наименее распространенным нарушением зубочелюстной системы среди детей из неполных семей оказалась патология уздечек языка – 0,5%.

У детей из расширенных семей (199 семей, 213 детей) наиболее распространенными были аномалии зубных дуг (11,7%) и открытый прикус (9,4%). Патологии уздечек языка, а также патология уздечек губ оказались наименее распространенными среди детей всех возрастов из расширенных семей – 1,4%. Среди детей из восстановленных семей одинаково наименее распространенными оказались патология уздечек губ (1,2%) и патология уздечек языка (1,2%). Наиболее распространенной патологией прикуса оказался открытый прикус (11,4%), а также нарушение сроков прорезывания зубов (11,4%), а у детей из замещающих семей (25 семей, 26 детей), значительная распространенность приходится на прогнатический прикус (15,4%), глубокий прикус (15,4%) и открытый прикус (11,5%). Наименьшие показатели распространенности среди выявленных зубочелюстных аномалий составили патологии формы, порядка прорезывания и размеров зубов (3,8%).

Таким образом, проведенные исследования показали, что распространенность зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста существенно зависит от нозологии болезни, возраста, пола и типа семьи.

#### Выводы.

1 Распространенность зубочелюстных аномалий у детей существенно колеблется в зависимости от возраста. Причем, наименьшие показатели

выявлены у детей до 1 года 18,9±2,878%. Наиболее часто зубочелюстных аномалий встречаются в возрасте от 4,6 до 6 лет (69,2±1,383%).

2. Мальчики (63,6±1,353%) более часто подвержены зубочелюстным аномалиям, чем девочки (57,5±1,376%), ( $p < 0,001$ ). В то же время существенного различия распространенности зубочелюстных аномалий у девочек и мальчиков в отдельных возрастных группах не выявлено ( $p > 0,05$ ).

3. Оценка частоты зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста показала, что первое место занял прогнатический прикус - 8,8%, на втором месте оказался глубокий прикус - 8,6%, третье место заняли аномалии зубных дуг - 7,5% четвертое - открытый прикус - 7,7%. Наименьшие показатели зубочелюстных аномалий были обнаружены в случае перекрестного прикуса (2,0%) и при нарушении стираемости зубов (2,5%)

4. Распространенность зубочелюстных аномалий среди детей дошкольного возраста в зависимости от типа семьи имеет некоторые различия. Наибольшие показатели распространенности зубочелюстных аномалий были отмечены среди детей из замещающего типа семей. У этих детей распространенность зубочелюстных аномалий достигала 100%, так же высокой оказалась распространенность зубочелюстных аномалий среди детей, проживающих в неполных семьях - 82,0±2,578%. Распространенность зубочелюстных аномалий среди этих детей была неодинаковой в зависимости от возраста ребенка. Наибольший пик распространенности этих заболеваний был отмечен в возрастной группе 4,6-6 лет – 85,0±3,359%. В восстановленных семьях так же была высокая распространенность зубочелюстных аномалий, которая увеличивалась с возрастом ребенка, и наибольшее значение было зафиксировано в возрасте 4,6-6 лет – 82,7±4,368%. Наименьшие показатели распространенности зубочелюстных аномалий были выявлены среди детей

из полных и расширенных семей, 56,1±1,129% и 59,2±3,367%, соответственно.

5. При изучении структуры распространенности зубочелюстных аномалий в зависимости от нозологии и морфофункционального развития ребенка в зависимости от типа семьи было установлено, что наиболее сложные и смешанные типы зубочелюстных аномалий встречались у детей из замещающего типа семей, восстановленных и неполных семьях -100%, 82%, 78,9%, соответственно. Достоверно меньшие показатели зубочелюстных аномалий были выявлены у детей, проживающих в полных и расширенных (56,1% и 59,2%) семьях, соответственно.

6. Изучение силы влияния типов семей с помощью дисперсионного анализа на возникновение зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста выявило, что наиболее сильное действие на формирование зубочелюстных аномалий оказывает фактор проживания детей в замещающих типах семей ( $\eta^2_E=10,2\%$ ,  $P<0,01$ )

Данные проведенного исследования дают основания полагать о влиянии типа семьи и морфо-функционального развития ребенка на распространенность и нозологию заболеваний зубочелюстной системы среди детей дошкольного возраста, что необходимо учитывать при проведении диспансеризации и индивидуальной или групповой профилактики с учетом типа семьи.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аверьянов С.В., Гараева К.Л., Исаева А.И. Зубочелюстные аномалии у детей города Уфы // Проблемы развития современной науки: сб. науч.ст.–2016.–С.232–235. [Aver'yanov SV, Garaeva KL, Isaeva AI. Zubochelyustnye anomalii u detej goroda Ufa [Dental anomalies in children of the city of Ufa]. Problemy razvitiya sovremennoj nauki: sb. nauch.st [Problems of contemporary science development]. 2016: 232–235. (InRuss.)). <https://elibrary.ru/item.asp?id=26032016>(Доступно 23.06.2023)
2. Анохина А.В., Файзрахманов И.М. Состояние зубочелюстной системы у детей в периоде относительной физиологической стабильности временного прикуса // Актуальные проблемы стоматологии: сб. науч. ст. / под ред. С.Л. Блашковой. – Казань. – 2017.– С.37–41. [Anohina AV, Fajzrahmanov IM. Sostoyanie zubochelyustnoj sistemy u detej v periode odnositel'noj fiziologicheskoy stabil'nosti vremennogo prikusa [Dento alveolar condition of kids in the period of stable physiological of primary dentition]. Aktual'nyeproblemi stomatologii: sb. nauch. st. podred. S.L. Blashkovej [Relevant problems of dentistry: scientific articles edited by Blaskova SL]. Kazan'. 2017: 37–41. (InRuss.)). <https://elibrary.ru/item.asp?id=34939321>(Доступно 23.06.2023)
3. Никитина Е.С., Худорошков Ю.Г, Комиссарова Н.О. Распространенность и структура зубочелюстных аномалий у детей дошкольного возраста в г. Омск и в г. Тара Омской области // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2019.–№ 1.–С.11–14. [Nikitina ES, Hudoroshkov YUG, Komissarova NO. Rasprostranennost' i struktura zubochelyustnyh anomalij u detej doshkol'nogo vozrasta v g. Omsk i v g. Tara Omskoj oblasti [Prevalence and structure of maxillary anomalies in preschool children in Omsk and Tara, Omsk Region]. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika [Kids dentistry and prevention]. 2019;1: 11–14. (In Russ.)).DOI: 10.33925/1683-3031-2019-19-69-11-14
4. Vieira-Andrade RG, Martins-Júnior PA, Corrêa-Faria P. et al. Impact of oral mucosal conditions on oral health-related quality of life in preschool children: a hierarchical approach. Int. J. Paediatr. Dent. 2015; 25(2): 117–126. DOI: 10.1111/ipd.12107
5. Zhou Z, Liu F, Shen S. Prevalence of and factors affecting malocclusion in primary dentition among children in Xi'an, China. BMC Oral Health.2016.Vol.16 (1):91. DOI: 10.1186/s12903-016-0285-x
6. Арзуманян А.Г., Фомина А.В. Изучение распространенности и структуры зубочелюстных аномалий среди детей и подростков // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – № 1. – С.14–18. [Arzumanyan AG, Fomina AV. Izuchenie rasprostranennosti i struktury zubochelyustnyh anomalij sredidetej i podrostkov [Study of the prevalence and structure of maxillary abnormalities among children and adolescents]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij [Herald of New Medical Technologies]. 2019;1:14–18.(In Russ.)). DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16244
7. Correa-FariaP, deAbreu MHNG, Correa-Faria P, Jordao LMR. Association of breastfeeding and malocclusionin 5-year-old children. Int. J. Paediatr. Dent.2018; 28(6): 602–607.DOI: 10.1111/ipd.12417
8. Scarpelli BB, Berger SB, Punhagui MF. Evaluation of a preventive educational program for malocclusions: 7-year study.Braz. OralRes. 2016.Vol.30 (1): 119.DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0119
9. Царькова О.А., Ишмурзин П.В., Данилова М.А. Оценка качества жизни детей с зубочелюстными аномалиями // Стоматология. – 2018. – № 6.–С.87. Car'kova OA,Ishmurzin PV, Danilova MA. Ocenka kachestva zhizni detej s zubochelyustnymi anomalijami [Assessment of the quality of life of kids with jawbone abnormalities]. Dentistry Stomatologiya]. 2018; 6: 87. (In Russ.)). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36893850> (Доступно 23.06.2023)
10. Андреева В.А., Бинцаровская Г.В., Валеева З.Р., Тимчук Я.И. Анализ причин преждевременного удаления временных моляров у детей// Доклады Белорусского государственного университета информатики и электроники. – 2016.–№ 7.–С.37–41. [Andreeva VA, Bincarovskaya GV, Valeeva ZR, Timchuk YA. Analiz prichin prezhdevremennogo udaleniya vremennyh molyarov u detej [Analysis of the causes of premature removal of temporary molars in children]. Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i elektroniki [Reports of the Belarusian State University of Informatics and Electronics]. 2016; 7: 37–41. (InRuss.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz>

prichin-prezhdevremennogo-udaleniya-vremennyh-molyarov-u-detey (Доступно 23.06.2023)

11. Алиев З.У. Оценка степени атрибутивного риска распространенности зубочелюстных лицевых аномалий у детей в зависимости от особенностей семейного анамнеза // Казанский медицинский журнал. – 2017.–№5.–С.701–703. [Aliev ZU. Ocenka stepeni atributivnogo riska rasprostranennosti zubochelyustnyh licevyh anomalij u detej v zavisimosti ot osobennostej semejnogo anamneza [Assessment of the attributive risk of dentoalveolar facial abnormalities in children by family history]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2017; 5:701–703. (In Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2017-701
12. Олесов Е.Е., Каганова О.С., Миргазизов М.З., и др. Результативность устранения зубочелюстных аномалий у детей младшего школьного возраста // Медицина экстремальных ситуаций. – 2020.–№2.– С.170–173. [Olesov EE, Kaganova OS, Mirgazizov MZ, Olesova VN, Fazylova TA. Rezul'tativnost' ustraneniya zubochelyustnyh anomalij u detej mladshogo shkol'nogo vozrasta [Effectiveness of elimination of jugular anomalies in primary school children]. Medicina ekstremal'nyh situacij [Medicine of extreme situations]. 2020;2:170–173. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultativnost-ustraneniya-zubochelyustnyh-anomalij-u-detey-mladshogo-shkolnogo-vozrasta> (Доступно 23.06.2023)
13. Восканян А.Р., Аюпова Ф.С., Зобенко В.Я., Алексеенко С.Н. Стоматологический статус и факторы риска ухудшения стоматологического здоровья по результатам профилактического осмотра детей г. Краснодара // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017.–№ 4.–С.64–69. [Voskanyan AR, Ayupova FS, Zobenko VYA, Alekseenko SN. Stomatologicheskij status i factory riska uhudsheniya stomatologicheskogo zdorov'ya po rezul'tatam profilakticheskogo osmotra detej Krasnodara [Dental status and risk factors for deterioration of dental health based on the results of preventive examination of children in Krasnodar]. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika [Childhood dentistry and prevention]. 2017; 4:64–69. (In Russ.). <https://www.dentoday.ru/products/4/2972/#page64> (Доступно 23.06.2023)
14. Буянова В.В., Самосадова Е. В., Александрина О.П. Изучение детско-родительских отношений в приемных семьях // Проблемы современного педагогического образования. – 2017. – № 54(4). – С. 158–165. [Buyanova VV, Samosadova EV, Aleksandrina OP. Izuchenie detsko-roditel'skih otnoshenij v priemnyh sem'yah [Study of child-parent relationships in foster care]. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya [Problems of modern pedagogical education]. 2017; 54 (4): 158–165. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28121588> (Доступно 23.06.2023)
15. Кесаева Р.Э. Взаимодействие семьи и медицины в современном обществе: Автореф. дис. доктора социологич. наук./ Кесаева Р.Э. Волгоград, 2006.–48 с. [Kesaeva RE. Vzaimodejstvie sem'i i mediciny v sovremennom obshchestve: Avtoref. dis. doktorasociologich. nauk [Interaction of family and medicine in modern society. Abstract dissertation for the doctor of sociological sciences]. Volgograd [Volgograd], 2006, 48 p. (In Russ.). <https://www.dissertat.com/content/vzaimodeistvie-semi-i-meditsiny-v-sovremennom-obshchestv> (Доступно 23.06.2023)
16. Craig M.H., Scott J.M., Slayton R.L., et al. Preventive dental care use for children with special health care needs in Washington's Access to Baby and Child Dentistry program. J Am Dent Assoc. 2019 Jan;150(1):42-48. DOI: 10.1016/j.adaj.2018.08.026
17. Воронин Г.Л., Янак А.Л. Монородительские семьи: их типы и социальный портрет одинокого родителя // Женщина в российском обществе.–2018.–№1(86).–С.53-66. [Voronin GL, Yanak AL. Monoroditel'skiesem'i: ih tipyi social'nyj portret odinokogo roditelya [Mono-parent families: their types and social portrait of a single parent]. Zhenshchina v rossijskom obshchestve [A woman in Russian society]. 2018;1(86):53-66. (In Russ.). DOI: 10.21064/WinRS.2018.1.5

## ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ПРОСПЕКТИВНОЕ 5-ЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**ХАЗОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, научный сотрудник УНИЛ «Новые профессиональные компетенции по здоровьесбережению» института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: hazova\_elena@mail.ru

**БУЛАШОВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: boulashova@yandex.ru

**АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; Scopus Author ID: 7005357664, Resercher ID E-3177-2016, RSCI Author ID 259320, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, зам. начальника по науке МСЧ МВД России по РТ; e-mail: namirov@mail.ru

**Реферат. Введение.** Эпидемиология и тренды выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью за последние десятилетия меняются. Важной причиной девиации прогноза признается, в том числе, неуклонный рост во всем мире распространенности ожирения и связанных с ним сопутствующих состояний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий, особенно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью молодого возраста, создавая так называемый «парадокс выживания».

**Цель исследования** – оценить структуру 5-летних исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и выявить новые прогностические маркеры отдаленного прогноза (смертности и сердечно-сосудистых событий). **Материал и методы.** Обследовано 313 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза I-IV функционального класса. Проводилось клиническое исследование, оценивались конечные точки 5-летнего прогноза (смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, нефатальные кардиоваскулярные события). Комбинированная конечная точка включала сердечно-сосудистую смертность и несмертельные сердечно-сосудистые события. **Результаты.** 5-летняя смертность от всех причин составила 28,1%, включая сердечно-сосудистую смертность 24,6%. У пациентов III-IV функционального класса хронической сердечной недостаточности риск смерти в течение 5 лет от всех причин и сердечно-сосудистой смерти был выше, чем при I-II. Риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, достижения комбинированной конечной точки был выше у пациентов со сниженной фракцией выброса, чем при умеренно-сниженной и сниженной фракции выброса левого желудочка. Риск смерти в течение 5 лет от всех причин и сердечно-сосудистой смерти был выше у женщин с индексом массы тела <25 кг/м<sup>2</sup> и >30 кг/м<sup>2</sup>, чем при избыточной массе тела. У лиц III-IV функционального класса смертность от всех причин была ниже при избыточной массе тела, чем при индексе массы тела <25 кг/м<sup>2</sup> – (p=0,03). При умеренно сниженной и сниженной фракции выброса левого желудочка смертность от всех причин и сердечно-сосудистая смертность были меньше у лиц с избыточной массой тела, чем с индексом массы тела <25 кг/м<sup>2</sup> (p=0,009 и p=0,022). У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка избыточная масса тела являлась протективным фактором для смертности от всех причин (OR=0,07, ДИ: 0,001-0,76) по сравнению с лицами с индексом массы тела <25 кг/м<sup>2</sup>.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, нутритивный статус, 5-летний прогноз.

**Для ссылки:** Хазова Е.В., Булашова О.В., Амиров Н.Б. Исходы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца: проспективное 5-летнее исследование // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.42-52. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).42-52.

## OUTCOMES OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE: A PROSPECTIVE 5-YEAR STUDY

**KHAZOVA ELENA V.**, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552; C. Med. Sci, associate professor of the department of propaedeutics of internal diseases named after Professor SS. Zimnitsky Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, research of the UNIL «New Professional Competences in Health Preservation» of the institute of fundamental medicine and biology, Kazan Federal University, Russia, 42008, Kazan, Kremlevskaya, str., 18, e-mail: hazova\_elena@mail.ru

**BULASHOVA OLGA V.**, ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692, D. Med. Sci, Professor of the department of propaedeutics of internal diseases named after Professor SS. Zimnitsky Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str. 49, e-mail: boulashova@yandex.ru

**AMIROV NAIL B.**, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; Scopus Author ID: 7005357664, Resercher ID E-3177-2016, RSCI Author ID 259320, D. Med. Sci, professor of Department of polyclinic therapy and general medical practice of Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerov str., 49, Head of science, Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Republic of Tatarstan, e-mail: namirov@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Epidemiology and trends in survival of patients with chronic heart failure have changed over the past decades. As an important reason for prognostic deviations is recognized, among other things, the steady worldwide increase in the prevalence of obesity and concomitant conditions associated with it, such as diabetes mellitus, arterial hypertension, and atrial fibrillation, especially in young patients with chronic heart failure, which creates the so-called survival paradox. **The aim** of the study is to assess the structure of 5-year outcomes in patients with ischemic heart failure and identify some new long-term prognosis markers (mortality and cardiovascular events). **Materials and Methods.** 313 patients with ischemic heart failure of functional class I-IV were examined. A clinical study was conducted, and 5-year prognosis endpoints were assessed (all-cause mortality, cardiovascular mortality, and non-fatal cardiovascular events). The composite endpoint included cardiovascular mortality and nonfatal cardiovascular events. **Results.** All-cause 5-year mortality was 28.1%, including the cardiovascular mortality of 24.6%. In patients of functional class III-IV chronic heart failure, the 5-year risk of death from any cause and cardiovascular death was higher than in class I-II patients. All-cause death, cardiovascular mortality, and the composite endpoint risks were higher in patients with reduced ejection fraction than in those with moderately reduced or reduced left ventricular ejection fraction. The risk of death within 5 years from all causes and cardiovascular death was higher in women with a body mass index of  $<25 \text{ kg/m}^2$  and  $>30 \text{ kg/m}^2$  than in those who were moderately overweight. Mortality from all causes was lower in functional class III-IV patients with some overweight than in those with a body mass index of  $<25 \text{ kg/m}^2$  ( $p=0.03$ ). With moderately reduced and reduced left ventricular ejection fraction, all-cause mortality and cardiovascular mortality were lower in overweight patients than in those with a body mass index of  $<25 \text{ kg/m}^2$  ( $p=0.009$  and  $p=0.022$ ). In patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, their overweight was a protective factor for all-cause mortality ( $OR=0.07$ ,  $CI: 0.001-0.76$ ) as compared to those with a body mass index of  $<25 \text{ kg/m}^2$ .

**Key words:** chronic heart failure, coronary heart disease, nutritional status, 5-year prognosis.

**For reference:** Khazova EV, Bulashova OV, Amirov NB. Outcomes of chronic heart failure in patients with coronary heart disease: a prospective 5-year study. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 42-52.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).42-52.

**В**ведение. Улучшение прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) приобретает все большую актуальность в связи с увеличением распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), влиянием на миокард воспалительных и метаболических факторов, лекарственных препаратов и др. На выживаемость пациентов с ХСН оказывает влияние множество факторов, наиболее строгими из которых признают мужской пол, возраст, низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), высокий функциональный класс (ФК) ХСН, низкую толерантность к физическим нагрузкам, дефицит массы тела, низкое артериальное давление (АД), наличие сахарного диабета (СД), почечной дисфункции, низкий уровень натрия плазмы, высокий уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида [1]. Shabani M. и соавт. (2022) у пациентов с ХСН в многоэтническом исследовании атеросклероза – MESA ( $n=375$ ) в при некумулятивном анализе установили следующие предикторы кардиоваскулярной смертности: возраст ( $HR=1,06$ , 95% ДИ: 1,03–1,09), история реанимированной остановки сердца ( $HR=5,2$ , 95% ДИ: 3,1–8,8), СД ( $HR=1,7$ , 95% ДИ: 1,1–2,7), длительность QRS на электрокардиограмме ( $HR=1,3$ , 95% ДИ: 1,1–1,6), уровень общего холестерина ( $HR=1,4$ , 95% ДИ: 1,1–1,7), уровень холестерина липопротеидов высокой плотности ( $HR=0,8$ , 95% ДИ: 0,6–0,9), масса миокарда левого желудочка ( $HR=1,2$ , 95% ДИ: 1,1–1,5), уровень NT-proBNP ( $HR=1,3$ , 95% ДИ: 1,1–1,5) и прием статинов ( $HR=0,6$ , 95% ДИ: 0,4–1,0) [2].

Одним из ключевых аспектов, связанных с неблагоприятным прогнозом пациентов с ХСН, признается меняющаяся глобальная демография, сопровождающаяся увеличением возраста пациента, что представляет значимую проблему здравоохранения. Jones N.R. и соавт. (2019) сообщают, что показатели выживаемости в течение 5 лет среди лиц в возрасте  $\leq 65$  лет составили 78,8% (75,5–82,0),

старше 75 лет – 49,5% (46,3–52,7) [3]. Влияние пола на смертность пациентов с ХСН остается предметом дискуссий и по данным ряда исследователей женский пол ассоциирован с лучшим прогнозом [4, 5]. В то же время в исследовании López-Vilella R. и соавт. (2021) скорректированный многомерный анализ не показал связи между полом и смертностью ( $HR = 0,97$ , 95% ДИ: 0,73–1,30,  $p = 0,86$ ), хотя риск повторной госпитализации у женщин был выше ( $HR = 1,37$ , 95% ДИ: 1,04– 1,82,  $p = 0,02$ ) [6].

Эпидемиологические данные последнего десятилетия свидетельствуют о так называемом «парадоксе» ожирения: у лиц с избыточной массой тела и ожирением I степени продолжительность жизни выше, чем у людей нормального веса [7, 8]. Nagarajan V. и соавт. (2016) продемонстрировали наличие U-образной зависимости между индексом массы тела (ИМТ) и смертностью у 501 пациента с терминальной стадией ХСН [9]. Апостериорный анализ исследования Val-HeFT ( $n=5010$  пациентов с ХСН стабильного течения) показал, что уровень смертности снижался с увеличением ИМТ: 27,2%, 21,7%, 17,9% и 16,5% у пациентов с недостаточным ( $<22 \text{ кг/м}^2$ ), нормальным, избыточным весом и ожирением соответственно [10].

Дискуссионным остается вопрос прогноза пациентов с различной сократительной способностью миокарда левого желудочка. Vergaro G. и соавт. (2019) определили, что в течение 5 лет смертность от всех причин при ХСН составила 34%, однако обращают на себя внимание вариабельность смертности в зависимости от гемодинамического фенотипа: 17% при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), 20% – с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (СНу/сФВ) и 31% – с ФВ ЛЖ  $<40\%$  (СНнФВ). Авторы акцентируют внимание на структуре смертности у пациентов с СНсФВ: 38% – кардиоваскулярные заболевания, 62% – по причине других заболеваний (онкологические – 17%, респираторные – 7%, сепсис – 4%,

патология почек – 6%) [11]. В то же время Shabani M. и соавт (2022) сообщают об отсутствии различий в выживаемости пациентов с СНФВ и СНсФВ [2].

**Целью** настоящего исследования было оценить структуру 5-летних исходов у пациентов с ХСН ишемической этиологии и выявить новые прогностические маркеры отдалённого прогноза (смертности и сердечно-сосудистых событий).

**Материал и методы исследования.** Обследовано и получены данные о 5-летнем прогнозе 313 пациентов (160 мужчин и 153 женщин) с ХСН стабильного течения (без ухудшения симптомов/признаков в течение 3-х месяцев) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты были I-IV ФК ХСН, в возрасте 35 – 88 лет (средний возраст 66,4(10,4)г.). Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией. Все пациенты до начала исследования добровольно подписали форму информированного согласия. Сердечная недостаточность верифицировалась согласно Российским рекомендациями по сердечной недостаточности 2018 г. [12]. Комплексное исследование включало: 6 минутный тест ходьбы (6МТХ), оценку клинического состояния (ШОКС), электрокардиографию, эхокардиоскопию (ЭхоКС). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась по формуле R.V.Devereux  $ММЛЖ=0,8*((КДР+ТЗСЛЖ+ТМЖП)^3-(КДР)^3)+0,6$ , где КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки. Рассчитывались индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) и относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ. Сердечную недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ диагностировали при ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , с умеренно сниженной – 40-49% и СНФВ –  $<40\%$ . Липидный спектр крови включал расчет уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) в ммоль/л по формуле Фридвальда, холестерина не содержащего липопротеины высокой плотности (ХС-нелВП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) (ммоль/л), метаболического индекса по Ройтбергу, триглицериды (ТГ) (ммоль/л)×глюкоза крови натощак (ммоль/л)/ ХС-ЛВП2 (ммоль/л) [13]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по СКD-EPI, хроническую болезнь почек (ХБП) вери-

фицировали в соответствии с национальными рекомендациями 2012 г. [14]. Достижение конечных точек у пациентов с ХСН выявляли методом телефонного опроса. Конечными точками считали: смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность, несмертельные инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт, случаи госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Все сердечно-сосудистые события (фатальные и нефатальные) были объединены в комбинированную конечную точку (ККТ). Пациенты с отсутствием событий в течение 5 лет (безсобытийная выживаемость) отнесены к благоприятному течению сердечной недостаточности. Сравнение проводилось между тремя группами: 1 – без событий, 2 – с фатальными событиями, 3 – нефатальными сердечно-сосудистыми событиями.

Статистический анализ проводился в программе Jamovi (version 2.3.16, 2022 г.) Описательная часть в зависимости от вида распределения в виде среднего значения и стандартного отклонения (M (SD)), либо медианы 25 и 75 перцентиля (Me [25;75%]). Различия между двумя сравниваемыми парными выборками оценивали с помощью U-критерий Манна-Уитни, между тремя группами – однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). В случае отклонения от нулевой гипотезы проводился post hoc тест (HSD-критерий Тьюки). Качественные показатели оценивались по критерию  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Значимыми межгрупповыми различиями считались при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Сведения о достижении конечной точки была получены у 52,2% (n=168) из 313 опрошенных. Смертность от всех причин составила 28,1% (n=88), из них сердечно-сосудистая смертность – 24,6%. Комбинированная конечная точка (смертельные и несмертельные сердечно-сосудистые события) была достигнута в 47,6% случаев в течение 5 лет. Анализ структуры смертельных исходов показал, что в структуре общей смертности ведущей причиной была декомпенсация сердечной деятельности (67%), с равной частотой причиной смерти были мозговой инсульт и инфаркт миокарда (по 9%), реже тромбозы (2,3%). Среди внесердечных причин смерти были онкологические заболевания (8%) и другие причины, в т.ч. новая коронавирусная инфекция (COVID-19) (4,5%) (рисунок 1).

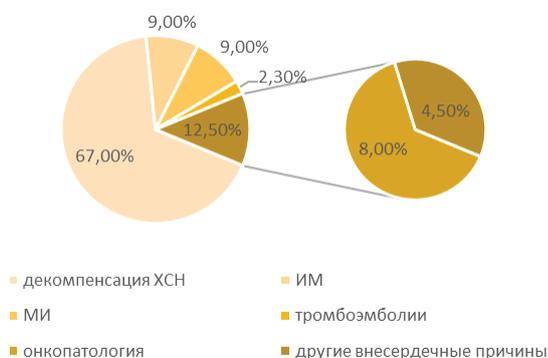


Рис.1. Структура причин смертельных исходов пациентов с ХСН (%) в течение 5 лет  
Fig.1. The structure of the causes of deaths in patients with CHF (%) within 5 years

Проведено сравнение исходных клинических данных пациентов, достигших конечной точки «смерть» и «нефатальное сердечно-сосудистое событие» в течение 5 лет с момента включения в

исследование. Умершие были старше пациентов с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями и лицами, не имевшими событий в течение 5 лет (таблица 1). Длительность ХСН умерших пре-

Таблица 1

Характеристика сравниваемых групп пациентов с ХСН

Table 1

Characteristics of the compared groups of patients with CHF

Показатель	Благоприятный прогноз n=145	Умершие n=88	Нефатальные события n=70	p
Пол: - мужской, абс. (%) - женский, абс. (%)	68 (46,9%) 77 (53,1%)	50 (56,8%) 38 (43,2%)	35 (50%) 35 (50%)	$p_{1-2}=0,14$ $p_{2-3}=0,39$ $p_{1-3}=0,67$
Средний возраст, г, M(SD)	65,2 (9,42)	69,1 (10,6)	63,5 (8,92)	$p_{1-2}=0,007$ $p_{2-3}=0,005$ $p_{1-3}=0,202$
Длительность ХСН, г, Ме [25;75%]	5 [5;10]	10 [5;10]	5 [5;10]	$p_{1-2}=0,034$ $p_{2-3}=0,314$ $p_{1-3}=0,691$
I ФК ХСН, абс. (%)	4 (2,8%)	0	3 (4,3%)	$p_{1-3}=0,5$
II ФК ХСН, абс. (%)	59 (40,7%)	23 (26,4%)	27 (38,6%)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{2-3}=0,09$ $p_{1-3}=0,77$
III ФК ХСН, абс. (%)	68 (46,9%)	48 (55,2%)	27 (38,6%)	$p_{1-2}=0,22$ $p_{2-3}=0,045$ $p_{1-3}=0,25$
IV ФК ХСН, абс. (%)	14 (9,7%)	16 (18,4%)	13 (18,8%)	$p_{1-2}=0,05$ $p_{2-3}=0,95$ $p_{1-3}=0,06$
Артериальная гипертензия, абс. (%)	134 (92,4%)	82 (93,2%)	62 (88,6%)	$p_{1-2}=0,83$ $p_{2-3}=0,31$ $p_{1-3}=0,35$
Сахарный диабет, абс. (%)	30 (20,7%)	21 (23,9%)	17 (24,3%)	$p_{1-2}=0,57$ $p_{2-3}=0,95$ $p_{1-3}=0,55$
ХБП, абс. (%)	59 (40,7%)	33 (37,5%)	27 (38,6%)	$p_{1-2}=0,63$ $p_{2-3}=0,89$ $p_{1-3}=0,77$
ХОБЛ, абс. (%)	25 (16,8%)	24 (27,3%)	8 (11,4%)	$p_{1-2}=0,07$ $p_{2-3}=0,014$ $p_{1-3}=0,27$
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	59 (40,7%)	40 (45,5%)	37 (52,9%)	$p_{1-2}=0,09$ $p_{2-3}=0,35$ $p_{1-3}=0,47$
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	42 (28,8%)	29 (33%)	17 (24,3%)	$p_{1-2}=0,52$ $p_{2-3}=0,23$ $p_{1-3}=0,47$
Мозговой инсульт в анамнезе, абс. (%)	10 (6,8%)	5 (5,7%)	14 (20%)	$p_{1-2}=0,72$ $p_{2-3}=0,005$ $p_{1-3}=0,004$
Коронарное вмешательство в анамнезе, абс. (%)	18 (12,4%)	5 (5,7%)	18 (25,7%)	$p_{1-2}=0,14$ $p_{2-3}=0,0003$ $p_{1-3}=0,014$
ФВ ЛЖ, %, M(SD)	54,7 (8,11)	49,0 (10,6)	53,8 (10,4)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,005$ $p_{1-3}=0,49$
6 минутный тест ходьбы, м., M(SD)	284 (101)	214 (101)	264 (122)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,006$ $p_{1-3}=0,232$
ШОКС, б., Ме [25;75%]	5 [3;6]	6 [4;8]	5 [3;7]	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,082$ $p_{1-3}=0,481$

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ШОКС – шкала оценки клинического состояния. Жирным шрифтом отмечены значимые различия между группами.

вышла таковую пациентов без сердечно-сосудистых событий ( $p=0,034$ ). Все группы не различались по встречаемости таких факторов риска как отягощенная по ССЗ наследственность, табакокурение. Анализ коморбидных состояний не выявил различий между группой с кардиоваскулярными событиями и без таковых по частоте сахарного диабета, фибрилляции предсердий, перенесенному в прошлом ИМ. В группе нефатальных сердечных событий в сравнении с группой с бессобытийным течением и умершими от всех причин чаще было указание в анамнезе на перенесенный мозговой инсульт ( $\chi^2=7,2$ ,  $p=0,004$  и  $\chi^2=7,5$ ,  $p=0,005$ ) и коронарное вмешательство ( $\chi^2=5,9$ ,  $p=0,014$  и  $\chi^2=12,58$ ,  $p=0,0003$  соответственно). Умершие пациенты характеризовались меньшей дистанцией по данным 6МТХ в сравнении с лицами без кардиоваскулярных событий ( $p<0,001$ ) и лицами с нефатальными событиями ( $p=0,006$ ). Умершим пациентам чаще сопутствовала хроническая обструктивная бо-

лезнь легких (ХОБЛ), чем пациентам с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями ( $\chi^2=6,06$ ,  $p=0,014$ ). Большая сумма баллов по шкале ШОКС была характерна для умерших пациентов в сравнении с группой благоприятного прогноза ( $p<0,001$ ). Индекс массы тела и метаболический индекс, СКФ в анализируемых группах не различались.

#### Прогноз пациентов с ХСН в зависимости от ФК ХСН

Сравнение пациентов по степени тяжести сердечной недостаточности демонстрирует большую долю лиц III-IV ФК ХСН среди умерших от всех причин в сравнении с группой без событий ( $\chi^2=4,89$ ,  $p=0,03$ ), а также с группой с несмертельными событиями ( $\chi^2=7,05$ ,  $p=0,008$ ) (рисунок 2). При рассмотрении вклада конкретного ФК ХСН в достижении нефатальных событий следует отметить в 2 раза меньшее количество пациентов IV ФК ХСН, чем в группе без кардиоваскулярных событий (18,8% и 9,7%).

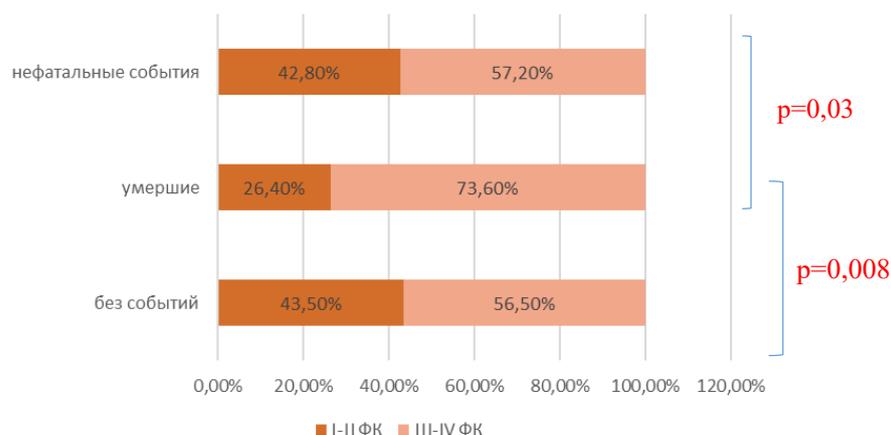


Рис.2. Функциональный класс ХСН и кардиоваскулярные события  
Fig.2. Functional class of CHF and cardiovascular events

Сравнение частоты достижения конечных точек у пациентов с ХСН I-II и III-IV ФК определили больший риск смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности при III-IV ФК (OR=2,06, 95% ДИ:1,2-3,6  $\chi^2=7,0$ ,  $p=0,0008$  и OR=2,07, 95%

ДИ:1,18-3,7  $\chi^2=6,4$ ,  $p=0,011$ ) (таблица 2), значимых различий по частоте достижения комбинированной конечной точки и нефатальных сердечно-сосудистых событий не обнаружено.

Таблица 2

#### Характеристика сравниваемых групп пациентов с ХСН

Table 2

#### Characteristics of the compared groups of patients with CHF

Событие	I-II ФК ХСН n=119	III-IV ФК ХСН n=193	p
Смертность от всех причин, абс. (%)	23 (20,6%)	64 (33,2%)	<b>0,008</b>
Сердечно-сосудистая смертность, абс. (%)	20 (17,9%)	57 (29,5%)	<b>0,011</b>
Нефатальные сердечно-сосудистые события, абс. (%)	30 (25,2%)	40 (20,7%)	0,35
Комбинированная конечная точка, абс. (%)	50 (42%)	97 (50,3%)	0,15

Примечание: жирным шрифтом отмечены значимые различия между группами.

Большинство изученных лабораторных параметров не влияли на 5-летний прогноз. Выявлено снижение уровня натрия крови у умерших – 137 (4,42) ммоль/л по сравнению с группой с нефатальными событиями – 139 (3,21) ммоль/л ( $p=0,02$ ) и без событий – 139 (3,94) ммоль/л ( $p=0,008$ ).

#### Прогноз пациентов с ХСН в зависимости от величины ФВ ЛЖ

Сравнение основных параметров структурно-функционального состояния миокарда сравниваемых групп определило у умерших в сравнении с группой без событий и с нефатальными сердеч-

но-сосудистыми событиями большую величину конечного систолического размера (КСР) ЛЖ ( $p=0,002$  и  $p=0,009$ ), индекса размера левого предсердия к площади поверхности тела (РЛП/ППТ) ( $p=0,044$  и  $p=0,018$ ), уровня систолического давления в легочной артерии (СД в ЛА) ( $p=0,012$ ,  $p=0,0002$ ) (таблица

3). Конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка, размер левого предсердия (РЛП) и индекс КДР/ППТ были выше у умерших по сравнению с пациентами с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями ( $p=0,047$ ,  $p=0,047$ ,  $p=0,038$ ).

Таблица 3

**Структурно-функциональные параметры сердца пациентов с ХСН с учетом 5-летнего прогноза**

Table 3

**Structural and functional parameters of the heart of patients with CHF, taking into account a 5-year prognosis**

Показатель	Благоприятный прогноз n=145	Умершие n=88	Нефатальные события n=70	p
КСР, см., M(SD)	3,66 (0,67)	4,06 (1,08)	3,64 (0,8)	$p_{1-2}=0,002$ $p_{2-3}=0,009$ $p_{1-3}=0,85$
КДР, см., M(SD)	5,17 (0,71)	5,37 (0,95)	5,09 (0,72)	$p_{1-2}=0,154$ $p_{2-3}=0,047$ $p_{1-3}=0,45$
КДР/ППТ см./м <sup>2</sup> , M(SD)	2,77(0,39)	2,87 (0,49)	2,71 (0,44)	$p_{1-2}=0,222$ $p_{2-3}=0,038$ $p_{1-3}=0,32$
РЛП, см., M(SD)	3,91 (0,72)	4,11 (0,72)	3,89 (0,59)	$p_{1-2}=0,102$ $p_{2-3}=0,047$ $p_{1-3}=0,84$
РЛП/ППТ см./м <sup>2</sup> , M(SD)	2,09 (0,37)	2,21 (0,38)	2,07 (0,33)	$p_{1-2}=0,044$ $p_{2-3}=0,018$ $p_{1-3}=0,71$
ФВ ЛЖ, %, M(SD)	54,7 (8,11)	49,0 (10,6)	53,8 (10,4)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}=0,005$ $p_{1-3}=0,49$
Размер правого желудочка, см., M(SD)	2,77 (0,43)	2,9 (0,55)	2,72 (0,47)	$p_{1-2}=0,097$ $p_{2-3}=0,034$ $p_{1-3}=0,45$
СД в ЛА, мм рт.ст., M(SD)	34,5 (12,2)	40,7 (15,5)	31,7 (13,3)	$p_{1-2}=0,012$ $p_{2-3}=0,0002$ $p_{1-3}=0,13$
ТМЖП, см., M(SD)	1,19 (0,23)	1,14 (0,23)	1,15 (0,22)	$p_{1-2}=0,249$ $p_{2-3}=0,78$ $p_{1-3}=0,23$
ТЗСЛЖ, см., M(SD)	1,09 (0,19)	1,07 (0,19)	1,02 (0,18)	$p_{1-2}=0,615$ $p_{2-3}=0,1$ $p_{1-3}=0,012$
ММЛЖ, г., M(SD) муж	250 (81,1)	255 (104)	223 (97,2)	$p_{1-2}=0,954$ $p_{2-3}=0,14$ $p_{1-3}=0,16$
ММЛЖ, г., M(SD) жен	229 (77,4)	233 (73,2)	208 (69,3)	$p_{1-2}=0,958$ $p_{2-3}=0,12$ $p_{1-3}=0,18$
ОТС ЛЖ, M(SD)	0,45 (0,09)	0,43 (0,11)	0,43 (0,1)	$p_{1-2}=0,199$ $p_{2-3}=0,946$ $p_{1-3}=0,401$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> , M(SD) муж	122 (41,4)	132 (49,8)	108 (35,5)	$p_{1-2}=0,456$ $p_{2-3}=0,018$ $p_{1-3}=0,046$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> , M(SD) жен	123 (46,6)	129 (35,2)	110 (47)	$p_{1-2}=0,741$ $p_{2-3}=0,039$ $p_{1-3}=0,18$
Гипертрофия ЛЖ, абс. (%)	93 (65,5%)	55 (67,1%)	33 (50%)	$p_{1-2}=0,81$ $p_{2-3}=0,035$ $p_{1-3}=0,033$

Примечание: жирным шрифтом отмечены значимые различия между группами.

При наличии нефатальных сердечно-сосудистых событий реже определялась гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) ( $p=0,033$ ), ИММЛЖ у мужчин, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) были меньше ( $p=0,046$ ,  $p=0,012$ ), чем в группе без событий. Умершим пациентам чаще сопутствовала ГЛЖ ( $p=0,002$ ), больший размер правого желудочка (РПЖ) ( $p=0,034$ ),

чем в группе с несмертельными событиями. У умерших мужчин и женщин ИММЛЖ был выше, чем у пациентов с нефатальными событиями ( $p=0,018$ ,  $p=0,039$ ).

Величина ФВ ЛЖ у пациентов при смертельном исходе была ниже, чем в группе без сердечно-сосудистых событий ( $p<0,001$ ) и с нефатальными событиями ( $p=0,005$ ) (рисунок 3).

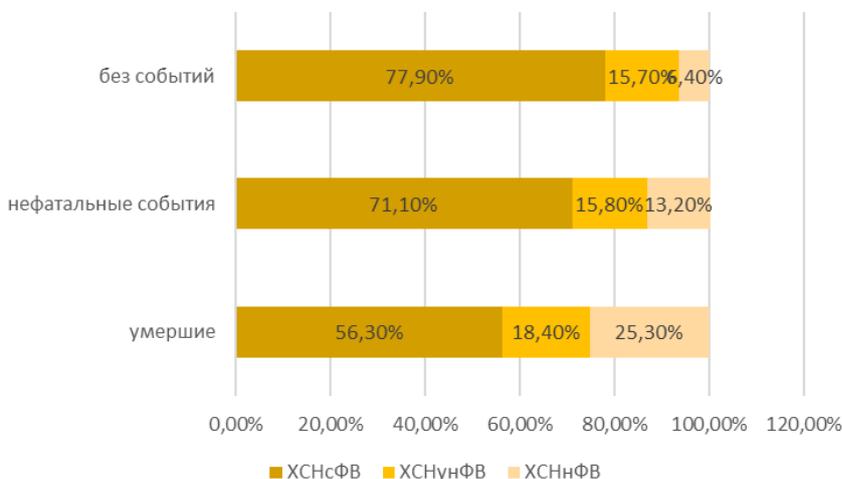


Рис.3. СНсФВ, СН у/сФВ, СНнФВ в группах с различными исходами  
Fig.3. HFpEF, HF u/pEF, HF rEF in groups with different outcomes

Риск смерти от всех причин был выше у пациентов с СНнФВ чем СНсФВ и СНу/сФВ ( $OR=3,8$ , 95% ДИ:1,9-7,7,  $\chi^2=15,88$ ,  $p=0,00006$  и  $OR=2,43$ , 95% ДИ:1,04-5,8,  $\chi^2=4,34$ ,  $p=0,037$ ) (таблица 4). Риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНнФВ также был выше, чем у пациентов

с СНсФВ и СНу/сФВ ( $OR=3,6$ , 95% ДИ:1,8-7,3,  $\chi^2=14,28$ ,  $p=0,0001$  и  $OR=2,68$ , 95% ДИ:1,1-6,6,  $\chi^2=5,05$ ,  $p=0,024$ ). Риск достижения ККТ при СНнФВ был выше, чем у пациентов с СНсФВ и СНу/сФВ ( $OR=2,7$ , 95% ДИ:1,3-5,6,  $\chi^2=7,7$ ,  $p=0,005$  и  $OR=2,71$ , 95% ДИ:1,15-6,6,  $\chi^2=5,37$ ,  $p=0,02$ ).

Конечные точки в зависимости от ФВ ЛЖ

Таблица 4

Endpoints depending on LV EF

Table 4

Событие	СНсФВ n=212	СНу/сФВ n=50	СНнФВ n=41	p
Смертность от всех причин, абс. (%)	49 (23,2%)	16 (32%)	22 (53,7%)	$p_{1-2}=0,19$ $p_{2-3}=0,037$ $p_{1-3}=0,00006$
Сердечно-сосудистая смертность, абс. (%)	44 (20,8%)	13 (26%)	20 (48,8%)	$p_{1-2}=0,41$ $p_{2-3}=0,024$ $p_{1-3}=0,0001$
Нефатальные сердечно-сосудистые события, абс. (%)	49 (23,1%)	9 (18%)	8 (19,5%)	$p_{1-2}=0,43$ $p_{2-3}=0,85$ $p_{1-3}=0,61$
Комбинированная конечная точка, абс. (%)	93 (43,9%)	22 (44%)	28 (68,3%)	$p_{1-2}=0,94$ $p_{2-3}=0,02$ $p_{1-3}=0,005$

Примечание: жирным шрифтом отмечены значимые различия между группами.

### Прогноз пациентов с ХСН в зависимости от нутритивного статуса

Оценка индекса массы тела (ИМТ) (Всемирная организация здравоохранения, 1997) у пациентов с ХСН определила дефицит массы тела ( $ИМТ<18,5$  кг/м<sup>2</sup>) – 1,3%, ИМТ в норме (18,5- 24,9 кг/м<sup>2</sup>) – 22,5%, избыточную массу тела (ИзМТ) ( $ИМТ=25 - 29,9$  кг/м<sup>2</sup>) – 40,1%,

ожирение I (ИМТ= 30 – 34,9 кг/ м<sup>2</sup>), II (ИМТ=35 – 39,9 кг/м<sup>2</sup>), III степени ( $ИМТ>40$  кг/ м<sup>2</sup>) – 24,1%, 7,8%, 4,2% пациентов.

Смертность от всех причин и сердечно-сосудистая смертность у пациентов с ХСН в зависимости от ИМТ приведена на рисунке 4: <18,5 кг/м<sup>2</sup> (50% и 50%), с ИМТ в норме (34,8% и 30,4%), ИзМТ

(22,8% и 21,1%), с ожирением I степени (24,3% и 21,6%), II степени (29,2% и 29,2%), III степени (38,5% и 30,8%).

Для оценки риска смерти пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup>), 2-я (ИМТ=25 – 29,9 кг/м<sup>2</sup>) и 3-я (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>). Смертность от всех причин и сердечно-сосудистая смертность

у мужчин и женщин приведены в таблице 5. Риск смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у женщин с ХСН был выше при ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> (OR=3,9, 95% ДИ:1,34 – 11,72 и OR=5,37, 95% ДИ:1,74 –17,83) и при ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> (OR=2,55, 95% ДИ:1,01 –6,8 и OR=3,24, 95% ДИ:1,19 – 9,7), чем при ИзМТ.

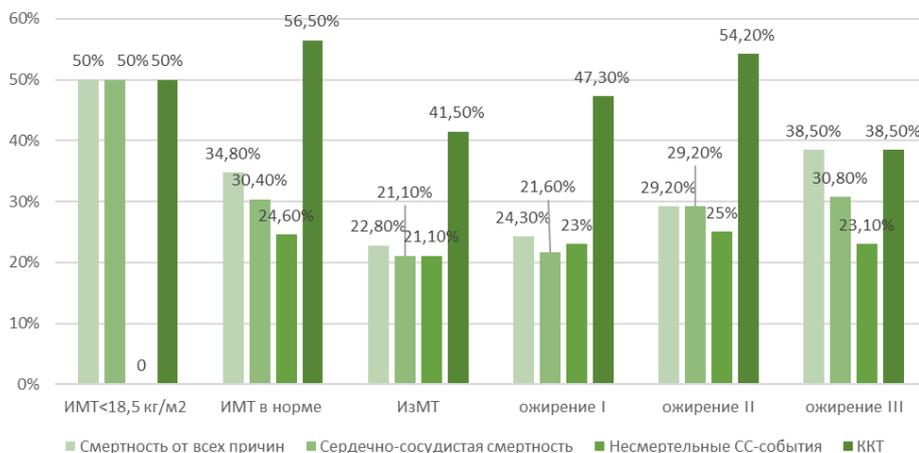


Рис.4. Конечные точки пациентов с ХСН в зависимости от ИМТ  
Fig.4. Endpoints of patients with CHF depending on BMI

Таблица 5

**Структура конечных точек пациентов с ХСН в течение 5 лет в зависимости от ИМТ и пола**

Table 5

**The structure of the endpoints of patients with CHF within 5 years depending on BMI and gender**

Событие	<25 кг/м <sup>2</sup>		ИзМТ		>30 кг/м <sup>2</sup>	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Смертность от всех причин, абс. (%)	35,1%	39,7%	31,3%	13,3%	26%	27,8%
Сердечно-сосудистая смертность, абс. (%)	27,3%	37,9%	31,3%	10,3%	22%	26,7%
Нефатальные сердечно-сосудистые события, абс. (%)	27,3%	17,2%	14,1%	28,3%	28%	20%
Комбинированная конечная точка, абс. (%)	56,8%	55,2%	43,8%	38,2%	52%	45%

Общая и сердечно-сосудистая смертность у пациентов с ХСН ФВ>50% не различались 1, 2 и 3 группах: 20,8% и 18,9%, 23,6% и 21,2%, 22,8% и 21,4% (таблица 6). У пациентов с СНу/сФВ смертность от всех причин и сердечно-сосудистая смертность были меньше у лиц с ИзМТ, чем с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> (p=0,009) и ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> (p=0,022). У пациентов с СНу/сФВ ИзМТ являлась протективным фактором смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности (OR=0,068, 95% ДИ: 0,004-0,59 и OR=0,08, 95% ДИ: 0,005-0,75) по сравнению с пациентами с ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup>. При СНнФВ смертность от всех причин и сердечно-сосудистой смертности также были меньше при ИзМТ, чем при значении ИМТ не превышающем 25 кг/м<sup>2</sup> (p=0,022) и сопоставима с пациентами с ожирением (50,1% и 43,8%, p=0,82). У пациентов с СНнФВ избыточная масса тела являлась протективным фактором для смертности от всех причин (OR=0,07, 95% ДИ: 0,001-0,76) по сравнению с лицами с ИМТ<25 кг/м<sup>2</sup>.

Общая и сердечно-сосудистая смертность пациентов с ХСН I-II ФК не зависели от ИМТ (таблица 7): в 1-й группе (25,9% и 22,2%), 2-й (20% и 18%), 3-й (15,1% и 12,1%). У пациентов III-IV ФК ХСН смертность от всех причин была ниже при ИзМТ, чем при ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> (p=0,03) и не различалась с пациентами 3-й группы (p=0,32). Значимых различий между 1, 2, 3 группами по сердечно-сосудистой смертности получено не было: 39,5%, 23,6, 29,7%. Риск смертности от всех причин у пациентов III-IV ФК при ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> был выше по сравнению с пациентами с ИзМТ (OR=2,37, 95% ДИ:1,06-5,3).

**Обсуждение**

За последние 70 лет отмечается тенденция улучшения 5-летней выживаемости пациентов с ХСН. Jones N.R. и соавт. (2019) наблюдают улучшение объединенной 5-летней выживаемости начиная с 1970-х годов с каждым десятилетием – с 35,2% (29,3–41,5), достигнув к периоду 2010–2019 гг 59,7% (54,7–64,6) [3]. Vergaro G. и соавт. (2019) сообща-

Межгрупповые различия 5-летних конечных точек в зависимости от исходных систолической функции ЛЖ и ИМТ

Intergroup differences in 5-year endpoints by baseline LV systolic function and BMI

ФВ ЛЖ >50%			
Событие	<25 кг/м <sup>2</sup> n=53	ИзМТ n=85	>30 кг/м <sup>2</sup> n=70
Смертность от всех причин, абс. (%)	11 (20,8%)	20 (23,6%)	16 (22,8%)
Сердечно-сосудистая смертность, абс. (%)	10 (18,9%)	18 (21,2%)	15 (21,4%)
ФВ ЛЖ 40-49%			
Событие	<25 кг/м <sup>2</sup> n=8	ИзМТ n=20	>30 кг/м <sup>2</sup> n=21
Смертность от всех причин, абс. (%)	6 (75%)	3 (15%)	6 (28,2%)
Сердечно-сосудистая смертность, абс. (%)	5 (62,5%)	3 (15%)	5 (23,8%)
ФВ ЛЖ <40%			
Событие	<25 кг/м <sup>2</sup> n=9	ИзМТ n=1	>30 кг/м <sup>2</sup> n=16
Смертность от всех причин, абс. (%)	8 (88,9%)	5 (33,3%)	8 (50,1%)
Сердечно-сосудистая смертность, абс. (%)	7 (77,8%)	5 (33,3%)	7 (43,8%)

Межгрупповые различия конечных точек в течение 5 лет в зависимости от ФК ХСН и ИМТ

Intergroup differences in endpoints over 5 years depending on CHF FC and BMI

I-II ФК			
Событие	<25 кг/м <sup>2</sup> n=27	ИзМТ n=50	>30 кг/м <sup>2</sup> n=33
Смертность от всех причин, абс. (%)	7 (25,9%)	10 (20%)	5 (15,1%)
Сердечно-сосудистая смертность, абс. (%)	6 (22,2%)	9 (18%)	4 (12,1%)
III-IVФК			
Событие	<25 кг/м <sup>2</sup> n=43	ИзМТ n=72	>30 кг/м <sup>2</sup> n=74
Смертность от всех причин, абс. (%)	19 (44,2%)	18 (25%)	24 (32,4%)
Сердечно-сосудистая смертность, абс. (%)	17 (39,5%)	17 (23,6%)	22 (29,7%)

ют о смертности 34% пациентов с ХСН в течение наблюдения 39 месяцев [11]. Схожие данные были получены в нашем исследовании – смертность пациентов с ХСН в течение 5 лет (2016-2021гг) составила 28,1%. Анализ 5-летней смертности у пациентов с ХСН демонстрирует увеличение смертности в возрастных периодах: у лиц не достигших 60 лет – 22%, в возрасте 60-75 лет – 24,3%, старше 75 лет – 50%. Риск смерти от всех причин был выше у пациентов с ХСН старше 75 лет и лиц 60-75 лет по сравнению с пациентами моложе 60 лет (OR=3,52, 95% ДИ:1,67-7,56,  $\chi^2=11,57$ ,  $p=0,0006$  и OR=2,06, 95% ДИ:1,87-3,99,  $\chi^2=4,96$ ,  $p=0,025$ ). Результаты нашего исследования согласуются с данными анализа 5-летней выживаемости базы данных UK THIN, составившей 50% среди пациентов с ХСН в возрасте 75–84 лет и 81% у пациентов – в возрасте 45–54 лет [15]. Ряд авторов связывают худший прогноз у пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста с увеличением у данной когорты доли сопутствующих состояний, однако Jones N.R. и со-

авт. констатируют, что пациенты без ХСН, соответствующие возрасту и полу, наличию сопутствующих заболеваний имеют лучшую выживаемость [16]. В нашем исследовании умершим пациентам чаще сопутствовала ХОБЛ, чем пациентам с нефатальными сердечно-сосудистыми событиями ( $\chi^2=6,06$ ,  $p=0,014$ , OR=2,88, 95%ДИ:1,23-7,31).

Вероятной причиной тенденции улучшения выживаемости пациентов с ХСН признают увеличение доли пациентов с СНсФВ по сравнению с СНнФВ [17]. По данным метаанализа у пациентов с СНсФВ смертность (с поправкой на возраст, пол, этиологию и наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, фибрилляции предсердий) была ниже, чем у пациентов с СНнФВ (OR=0,68, 95% ДИ: 0,64, 0,71) [18]. В проведенном исследовании риск смерти от всех причин у пациентов с СНнФВ был выше по сравнению с пациентами с СНсФВ и с СНу/сФВ (OR=3,8, 95% ДИ:1,9-7,7,  $\chi^2=15,88$ ,  $p=0,00006$  и OR=2,43, 95%ДИ:1,04-5,8,  $\chi^2=4,34$ ,  $p=0,037$ ). В исследовании Vergaro G. и со-

авт. по данным модели пропорциональных рисков Кокса, включая возраст, пол, этиологию, ФК по NYHA и уровень NT-proBNP, у пациентов с СНсФВ и СНу/сФВ смертность ниже, чем у пациентов с СНнФВ (HR=0,75, 95% ДИ: 0,67–0,84,  $p < 0,001$  для СНсФВ; HR=0,78, 95% ДИ: 0,63–0,96,  $p=0,017$  для СНу/сФВ). Сердечная смертность также была выше у пациентов с СНнФВ, чем в СНу/сФВ и СНсФВ в 5-летнем наблюдении (21%, 9%, 7% соответственно;  $p < 0,001$ ). Показатели несердечной смертности в СНнФВ, СНу/сФВ и СНсФВ были одинаковыми 10%, 11% и 10% при 5-летнем наблюдении [11].

Другой предполагаемой причиной отклонения в сторону улучшения прогноза считают неуклонный рост во всем мире распространенности ожирения, которое признается важным независимым этиологическим фактором развития ХСН с очень сложными и многообразными патогенезом, вызывая изменения сердечной гемодинамики, структуры и функции сердца. Данные нашего исследования свидетельствуют о большем риске смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет у пациентов с ХСН женского пола с ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> (OR=3,9, 95% ДИ: 1,34–11,72) и ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> (OR=2,55, 95% ДИ: 1,01–6,8), чем при ИзМТ. Схожие данные приводят Curtis J.P. и соавт. – пациенты с ХСН стабильного течения ( $n=7767$ ) избыточной массой тела и ожирением имели более низкий риск смерти (HR =0,88; 95% ДИ: 0,80–0,96, и HR =0,81; 95% ДИ: 0,72–0,92), по сравнению с пациентами со здоровым весом (референт). Напротив, пациенты с недостаточным весом при стабильном течении сердечной недостаточности имели повышенный риск смерти (HR=1,21; 95% ДИ: 0,95–1,53) [19]. Christiansen M.N. и соавт. (2017) проанализировав данные пациентов с впервые диагностированной сердечной недостаточностью ( $n=210430$ ) предполагают, что «парадокс выживания» может быть связан большей долей молодых пациентов с диагностированной ХСН на ранней стадии, вследствие усиления симптомов и функциональных нарушений, вызванных избыточной массой тела [20].

Исследования последних лет продемонстрировали существование половых и возрастных различий в клинической картине, факторах риска, прогнозе ХСН [6, 21]. По данным нашего исследования умершие пациенты не имели различий по полу. Схожие данные представлены в популяционном исследовании Olmsted у амбулаторных мужчин и женщин была обнаружена 5-летняя смертность 59 и 49% [22].

**Заключение.** Ряд авторов сообщает о стабилизации и даже улучшении выживаемости пациентов с ХСН, однако у относительно молодых лиц наблюдаются тревожная тенденция роста сердечной недостаточности, вероятно, ассоциированной «пандемией ожирения». К предполагаемым причинам улучшения выживаемости пациентов с ХСН относят изменение фенотипа пациента, преимущественно за счет увеличения доли лиц с сохраненной систолической функцией миокарда, вследствие лучшей диагностики ХСН, а также растущего бремени со-

путствующих заболеваний, в том числе и ожирения. Проведенное исследование подтверждает необходимость при определении прогноза пациента с ХСН учитывать возраст, степень тяжести ХСН, а также значение нутритивного статуса, сократительную способность миокарда, влияющих на течение сердечной недостаточности.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующая патология: стратификация траекторий риска кардиоваскулярных осложнений (клинико-генетическое исследование), утвержденной Ученым Советом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk Prediction in Patients With Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2014;2(5):440–6. DOI:10.1016/j.jchf.2014.04.008
2. Shabani M, Ostovaneh MR, Ma X, et al. Pre-diagnostic predictors of mortality in patients with heart failure: The multi-ethnic study of atherosclerosis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1024031. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1024031
3. Jones NR, Roalke AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2019;21(11):1306–1325. DOI: 10.1002/ejhf.1594
4. Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике // Кардиология. – 2020. – Т.60(4). – С. 91–100. [Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analiz smertnosti u patsiyentov s KHSN posle dekompensatsii pri dlitel'nom nablyudenii v usloviyakh spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi i v real'noy klinicheskoy praktike. [Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice]. Kardiologiya. [Cardiology]. 2020;60(4):91–100 (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1014
5. Поляков Д. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. Оценка предикторов долгосрочного прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от возраста: результаты исследования ЭПОХА-Д-ХСН // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25(3-4). – С.39-47 [Polyakov DS, Fomin IV, Vaysberg AR. Otsenka prediktorov dolgosrochnogo prognoza u patsiyentov s ostroy dekompensatsiyey serdechnoy nedostatochnosti v zavisimosti ot vozrasta: rezul'taty issledovaniya EPOKHA-D-KHSN [Evaluation of predictors of long-term prognosis in patients with acute

- decompensation of heart failure depending on age: results of the EPOCH-D-CHF study]. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical gerontology]. 2019;25(3-4):39-47 (In Russ.). DOI: 10.26347/1607-2499201903-04039-047
6. López-Vilella R, Marqués-Sulé E, Laymito Quispe RDP, et al. The Female Sex Confers Different Prognosis in Heart Failure: Same Mortality but More Readmissions. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:618398. DOI:10.3389/fcvm.2021.618398
  7. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Елиашевич С.О. Имеет ли место «парадокс ожирения» у пациентов с ишемической болезнью сердца? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15, вып. 4. – С.75-79. [Drapkina OM, Shepel RN, Eliashevich SO. [Imeyet li mesto «paradoks ozhireniya» u patsiyentov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa? Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Does the “obesity paradox” really take place in coronary heart disease? ] Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2016;15(4):75-79. (In Russ.)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-4-75-79
  8. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, et al. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC HF* 2013; 1: 93-102. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.01.006
  9. Nagarajan V, Kohan L, Holland E, et al. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Fail*. 2016;3(4):227-234. DOI: 10.1002/ehf2.12120
  10. Cicoira M, Maggioni AP, Latini R, et al. Val-HeFT Investigators. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 397–402. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.016
  11. Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, et al. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e013441. DOI:10.1161/JAHA.119.013441
  12. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — № 58(S6). — С. 1-164. [Mareyev VYu, Fomin IV, Ageyev FT, et al. Klinicheskiye rekomendatsii OSSN - RKO - RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KHSN) i ostraya dekompenirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lecheniye [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya* [Kardiologiya]. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.)]. DOI:10.18087/cardio.2475
  13. Ройтберг Г.Е., Дорosh Ж.В., Шархун О.О. и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т.10, вып.3. – С. 264-274. [Roytberg GE, Dorosh JV, Sharkhun OO et al. Vozmozhnosti primeneniya novogo metabolicheskogo indeksa pri otsenke insulinorezistentnosti v klinicheskoy praktike [New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2014;10(3):264-274. (In Russ.)] DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274
  14. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. – 2012. – Т. 16(1). – С. 89-115. [Smirnov AV, Shilov YeM, Dobronravov VA et al. Natsional'nyye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezny' pochek: osnovnyye printsipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu [National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches]. *Nefrologiya* [Nephrology]. 2012; 16(1):89-115. (In Russ.)].
  15. Taylor CJ, Ryan R, Nichols L, et al. Survival following a diagnosis of heart failure in primary care. *Fam Pract* 2017;34:161–168. DOI: 10.1093/fampra/cmw145
  16. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival rates in elderly patients with heart failure: reply. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):566-567. DOI:10.1002/ehf.1751
  17. Groenewegen A, Rutten FH. Decelerating trends in heart failure survival. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1326-1328. DOI: 10.1002/ehf.1626
  18. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750-7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr254
  19. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):55-61. DOI: 10.1001/archinte.165.1.55. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2008;168(6):567
  20. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, et al. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation*. 2017;135(13):1214-1223. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025941
  21. Хазова Е.В., Булашова О.В. Влияют ли возраст и пол на фенотип хронической сердечной недостаточности? // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 7. – С. 85-95. [Khazova EV, Bulashova OV. Vliyayut li vozrast i pol na fenotip khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti? [Do age and gender influence the phenotype of chronic heart failure?]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2022;20 (7): 85-95 (In Russ.)] DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-85-95
  22. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175:996–1004. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0924

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ОРИГИНАЛЬНЫХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**КРЫЛОВ ИЛЬЯ АЛЬБЕРТОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-3042-4229; докт. мед. наук, директор Института фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: krylov.ilya@mail.ru

**КУБАСОВА ЕЛЕНА ДМИТРИЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9683-7814; канд. биол. наук, декан фармацевтического факультета, доцент кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: lapkino@mail.ru

**КОРЕЛЬСКАЯ ГАЛИНА ВИКТОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4236-1966; ст. препод. кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: galyusha12@yandex.ru

**КУБАСОВ РОМАН ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; канд. биол. наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: romanas2001@gmail.com

**Реферат. Актуальность.** Изменяющаяся окружающая среда, в том числе и в результате деятельности человека, обуславливает модификацию микроорганизмов. Многие возбудители усилили свои патогенные свойства, достаточно серьезную проблему представляет их усиливающаяся резистентность к лекарственным средствам. Среди потенциально эффективных антисептических субстанций большое внимание приковано к усниновой кислоте и её производным. **Целью** работы стало проведение нарративного обзора перспектив практического (фармацевтического) применения усниновой кислоты в качестве антисептического средства. **Материалы для исследования.** Для анализа литературы использовались источники из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системы eLibrary. **Результаты.** Усниновая кислота в больших количествах содержится в различных видах лишайников. Она обладает достаточно широким спектром антимикробного действия. Экспериментально и клинически доказаны её противовоспалительный эффект и способность ускорять регенерацию тканей. Механизм действия усниновой кислоты и её производных обусловлен ингибированием синтеза рибонуклеиновой кислоты и нарушением репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты. Кроме того, она оказывает цитотоксическое действие, разрушает мембраны микроорганизмов. В фармацевтической промышленности усниновая кислота производится во многих формах: порошки, капсулы, антисептические гели, кремы, пленки. Они используются при комбинированном лечении инфекционных заболеваний, в терапии, послеожоговых ранозаживляющих процедурах, стоматологической практике. **Сделано заключение** о перспективности использования лишайников в качестве сырья для выделения усниновой кислоты. Требуется поиск новых высокоэффективных методик её производства и использования в различных лекарственных формах.

**Ключевые слова:** усниновая кислота, лишайник, биоактивность, антисептические свойства.

**Для ссылки:** Крылов И.А., Кубасова Е.Д., Корельская Г.В., Кубасов Р.В. Перспективы разработки новых оригинальных антисептических средств на основе усниновой кислоты // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 5. – С.53-58. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).53-58.

## PROSPECTS FOR DESIGNING NEW, USNIC ACID-BASED INNOVATOR ANTISEPTICS

**KRYLOV ILYA A.**, ORCID ID: 0000-0003-3042-4229; Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Pharmacology and Pharmacy, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: krylov.ilya@mail.ru

**KUBASOVA ELENA D.**, ORCID ID: 0000-0001-9683-7814; Cand. Sc. Biology, Dean of the Faculty of Pharmacy, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Pharmacy, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: lapkino@mail.ru

**KORELSKAYA GALINA V.**, ORCID ID: 0000-0003-4236-1966; Senior Lecturer at the Department of Pharmacology and Pharmacy, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: galyusha12@yandex.ru

**KUBASOV ROMAN V.**, ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; Cand. Sc. Biology, Associate Professor at the Department of Mobilization Preparation of Public Health and Accident Medicine, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: romanas2001@gmail.com

**Abstract. Introduction.** Environment changing not least because of human activities determines the appearance of modified microorganisms. Many pathogens have enhanced their pathogenic properties. Their increasing drug resistance represents quite a serious problem. Among potentially efficient antiseptic substances, usnic acid and its derivatives are greatly emphasized on. **Aim** of our study was to conduct a narrative review of the prospects for the practical (pharmaceutical) use of usnic acid as an antiseptic. **Research Materials.** To perform the literature analysis, we used sources from international databases, such as Web of Science, Scopus, and PubMed, as well as from the domestic library system, eLibrary. **Results.** Usnic acid is found in large amounts in various lichen species. It has quite a broad spectrum of antimicrobial action. Its anti-inflammatory effects and enhancement of tissue regeneration was

proven both experimentally and clinically. The operation of usnic acid and its derivatives is determined by inhibiting the synthesis of ribonucleic acid and breaking the deoxyribonucleic acid replication. Moreover, it has a cytotoxic effect and destroys the membranes of microorganisms. In pharmaceutical industry, usnic acid is produced in many forms, such as powders, capsules, antiseptic gels, creams, and protective tapes. They are used in combined treatment of infectious diseases, in general therapy, in post-burn wound healing procedures, and in dentistry. We have **concluded** that lichens are very promising as raw materials for isolating usnic acid. It is necessary to search for new highly efficient methods to manufacture and use it in various farmaceutical forms.

**Keywords:** usnic acid, lichen, bioactivity, antiseptic properties.

**For reference:** Krylov IA, Kubasova ED, Korelskaya GV, Kubasov RV. Prospects for designing new, usnic acid-based innovator antiseptics. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 53-58.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).53-58.

**В**ведение. Разработка новых лекарственных средств антимикробного действия в последнее время становится все более актуальной. Это связано с появлением новых генетически пластичных микроорганизмов. Многие инфекции, вызванные этими патогенными организмами, становятся высокоустойчивыми к местным и системным антибиотикам за счет образования ими биопленок на поврежденной поверхности кожи или слизистой оболочки. Таким образом имеется необходимость поиска терапевтических решений в отношении устойчивости микробов к лекарственным средствам [1,2].

Потенциально эффективной субстанцией, обладающей противомикробным действием, которая необходима для разработки антисептического средства, может предложена усниновая кислота. Ее антимикробная активность распространена в большей мере на грамположительные бактерий: *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* [3,4]. Предполагается, что механизм действия здесь, в первую очередь, обусловлен ингибированием синтеза РНК и нарушением репликации ДНК [5,6]. Кроме того, известно действие усниновой кислоты и на грамотрицательных бактерий, например, *Vibrio harveyi*, *Proteus mirabilis* [7]. У них действие также обусловлено за счёт ингибирование синтеза РНК [8]. Кроме того, отмечена антимикробная активность и в отношении микобактерий и бактерий *Bacillus Cereus* [9,10]. Бактериальный ответ в этом случае связан с нарушением окислительно-восстановительного гомеостаза в клетках микобактерий, синтеза липидов и репарации нуклеиновых кислот. Метаболические изменения оказались во многом сходными с таковыми при приеме некоторых антибиотиков [11].

**Целью работы** явилось проведение нарративного обзора о перспективах практического (фармацевтического) применения усниновой кислоты в качестве антисептического средства.

**Материалы для исследования.** Для анализа литературы по исследуемой проблематике проанализировано более 400 источников из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системе eLibrary. Глубина поиска составила 70 лет.

**Результаты и их обсуждение.** Усниновая кислота первоначально была выделена из лишайников рода *Usnea* и *Cladonia*. [12,13]. Позже она была определена в лишайниках рода *Alectoria*, *Lecanora*,

*Ramalina* и *Evernia*. [14]. Часто её позиционируют, как природный антибиотик. В слоевищах лишайников количество усниновой кислоты может колебаться от 4 до 8 % сухой массы сырья. При этом максимальное ее содержание наблюдается при сборе сырья в конце весны и начале лета. Растительное сырье лишайников, заготовленное в осенний и зимний период, имеют низкие концентрации указанного активного компонента. В то же время имеются сведения о высоких уровнях усниновой кислоты в слоевищах лишайников, собранных в арктической степи в центральной части Западной Гренландии поздней осенью и ранней зимой. Полагают, что это обусловлено климатогеографическими различиями ареала произрастания лишайников и температурными условиями [15].

По физико-химическим свойствам усниновая кислота плохо растворима в воде. С полиакриламидами образует комплексы с сильными кислотными связями. Эти композиции полимер-усниновая кислота быстро растворимы в воде. Именно такие комплексы обладают большей антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus epidermidis*, чем отдельные его составляющие компоненты [16]. В то же время антимикробная активность усниновой кислоты может быть улучшена инкапсулированием активных молекул в энтеросолюбильные электроформованные волокна. Они позволяют контролировать высвобождение активной молекулы при определенном значении pH и может быть перспективным решением разработки бактерицидного средства для лечения раневых поверхностей [17]. Улучшенной бактерицидной активностью также обладают композиты усниновой кислоты на основе полианилина и пенополиуретана, что делает возможным их применение в качестве перевязочных материалов для ран [18].

Липосомальные формы с усниновой кислотой показали сопоставимые результаты по параметрам развития и созревания грануляционной ткани, отложения коллагена и заживления рубцов при лечении сульфадиазиновой серебряной мазью. Такие биомембраны представляют собой трансдермальные системы с регулируемым высвобождением активного компонента и трансдермальной абсорбции слоями кожи [19].

Отмечают также, что инкапсуляция усниновой кислоты в липосомы способствует процессу управления микобактериальной трансфекцией макрофагами J 774. Такой эффект наблюдают за счет сильного взаимодействия между липосомами с усниновой кислотой и макрофагами, помогая про-

никать усниновой кислоте в клетки, что, в свою очередь, приводит к улучшению его антимикробактериальной активности [20].

Пленки на основе коллагена, содержащие усниновую кислоту, улучшает процесс заживления ран и ожогов. В эксперименте на крысах линии Вистар с ожогами II степени на 7 сутки наблюдали умеренную инфильтрацию нейтрофилами распределенной по всей ожоговой ране, что не наблюдалось в контрольных группах, где на раневые поверхности наносили коллагеновые пленки, и пленки содержащие пустые липосомы с коллагеном. На 14 день воспалительная реакция была менее выраженной, с сильной инфильтрацией плазматическими клетками, а на 21 день отмечалось уменьшение воспаления, состоящего преимущественно из плазматических клеток. Авторы работы отмечают, что применение усниновой кислоты обеспечило более быстрое замещение коллагена III типа на коллаген I типа на 14 сутки и улучшило плотность коллагенизации на 21 сутки [19].

Ранозаживляющий эффект препарата наблюдали и на основе натриевой соли усниновой кислоты, что объясняется механизмами противовоспалительного действия. Так, в эксперименте на животных, при его местном применении скорость заживления ран была выше, а время повторной эпителизации короче по сравнению с группой контроля. Гистологические результаты демонстрировали уменьшение воспалительных клеток и увеличение пролиферации фибробластов, грануляционной ткани, регенерации сосудов. Применение натрий-усниновой кислоты также приводило к более ранней полной реэпителизации, формированию хорошо организованных тяжей коллагена и ороговению эпидермиса [21].

В работе китайских исследователей отмечается терапевтическая эффективность усниновой кислоты при формировании гипертрофических рубцов. На созданной ими модели гипертрофических рубцов на ухе кролика установлено, что усниновая кислота значительно ингибирует образование таких рубцов, улучшает накопление коллагеновой ткани. Иммуногистохимический анализ экспрессии CD31 также показал значительное ингибирование ангиогенеза рубца. В *in vitro* исследованиях она ингибирует миграцию эндотелиальных клеток и образование трубочек, а также пролиферацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека и клеток рубцового фибробласта [22].

Кроме ранозаживляющего эффекта усниновая кислота может рассматриваться, как стабильный местный фотозащитный агент. При этом, L-усниновая кислота несколько токсична для кератиноцитов, чем его D-изомер. Последний энантиомер также характеризовался хорошими фотозащитными свойствами и фотостабильностью, сравнимой с УФ-фильтром октокриленом [23].

Производные усниновой кислоты также могут обладать антибактериальным действием [24]. Например, в отношении микобактериальных агентов *Mycobacterium tuberculosis* антибактериальная

активность связана за счет включения функциональных групп энаминона и 1,2,3-триазола в молекулу усниновой кислоты [9,25]. Также показано, что синтезированные енамины усниновой кислоты обладают ранозаживляющими свойствами за счет стимулирования кератиноцитов [26].

Наконец, металлокомплексы производных усниновой кислоты характеризуются антимикробной и антимуутагенной активностью в отношении достаточно широкого спектра микроорганизмов. Синтезированные многофункциональные гидроксифенилиминолиганды путем конденсации 2-аминофенола, 3-аминофенола и 4-аминофенола с усниновой кислотой и их комплексы с медью и марганцем обладают наибольшей антимикробной активностью по сравнению с металлокомплексами никеля и кобальта производных усниновой кислоты. В то же время обнаружено, что комплексы кобальта и марганца указанных лигандов обладают мощной антимуутагенной активностью [27].

В целом антимикробная активность усниновой кислоты и её производных зависит от многих факторов и зачастую эффект может быть достаточно вариабелен. На один и тот же возбудитель в одних случаях мощнее воздействуют производные усниновой кислоты, а в других – собственно усниновая кислота [28,29].

При разработке лекарственных средств на основе различных субстанций, в т.ч. и усниновой кислоты следует учитывать её токсическое действие.

Некоторыми авторами научных работ отмечалась гепатотоксичность усниновой кислоты за счет биотрансформации её энантиомеров в реакционноспособные аддукты с глутатионом в микросомах печени [30,31]. В результате происходит потеря целостности мембраноподобных структур, приводящих к нарушению митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования [32]. Инкапсулирование её в нанокapsулы, приготовленные из полимера молочной и гликолевой кислот существенно снижают гепатотоксичность усниновой кислоты [33].

В работе И.А Прокопьева с соавт. установлено, что при пероральном приеме усниновой кислоты в дозах 50 и 100 мг/кг массы тела приводило к повреждению ДНК в клетках печени и почек. Такой генотоксический эффект связан с окислительным стрессом в клетках [34]. Эти же авторы отмечали цитотоксичность энантиомеров усниновой кислоты на лимфоциты периферической крови человека [35].

В то же время имеются данные, что очень умеренные дозы усниновой кислоты нивелируют токсический эффект. Так, исследования турецких учёных, опровергают цитотоксический эффект усниновой кислоты в концентрациях 100-200 мкг/мл. В концентрациях 1 и 5 мкг/мл усниновая кислота вызывала повышение уровня общей антиоксидантной активности в культивируемых клетках крови человека без изменения общего окислительного статуса [36]. В экспериментальном исследовании на мышах при 20-кратном увеличении эффектив-

ной дозы усниновой кислоты (от 1 до 5 мг/кг массы тела) наблюдали ее безопасность [37].

Имеются сведения о токсическом действии усниновой кислоты в период органогенеза. Экспериментально доказан тератогенный эффект в дозе 25 мг/кг массы тела животного. Морфологические изменения визуализировались в виде поражения глаза и атрофии конечностей [38].

Такие результаты оценки токсического действия в различных дозах активной субстанции важно учитывать при разработке лекарственных средств на ее основе.

На основании вышеизложенного, усниновая кислота является перспективной активной субстанцией и может быть предложена в качестве потенциального местного средства для лечения микробных поражений кожи, ожоговых ран, а также солнцезащитного средства. При этом необходимо учитывать биодоступность активного компонента через кожу, что позволит подобрать вспомогательные компоненты лекарственной формы для местного терапевтического действия и разработать систему доставки для модуляции профиля проникновения [39,40]. В качестве вспомогательных веществ могут быть использованы различные полимерные композиты, например гидроксиэтилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), поливинилпирролидон, карбопол 971 Р и пр. [41].

Бразильскими исследователями проведен *in vitro* анализ доставки усниновой кислоты в форме геля на основе гидроксиэтилцеллюлозы через кожу с использованием диффузионной ячейки Франца с последующим определением ее концентрации методом ВЭЖХ. Установлено, что активный компонент количественно определялся через 12 часов после нанесения на образец свиной кожи. Усниновая кислота сильно проникала в роговой слой, ее концентрация была максимальной, жизнеспособный эпидермис аккумулировал небольшое ее количество, а большее количество усниновой кислоты обнаружено в дерме. Предполагают, что роговой слой, скорее всего, действовал как резервуарная система для усниновой кислоты, жизнеспособный эпидермис не служил барьером для молекулы активного компонента, а в дерме этот компонент имел тенденцию к накоплению, что вероятно, приводила к системной абсорбции [42].

Итальянскими учеными показано, что биодоступность усниновой кислоты в форме биоадгезивных полимерных пленок выше при использовании гидрогелевой основы натрий КМЦ в смеси с поливинилпирролидоном по сравнению с таковой гидрогелевой основой, содержащей только 2% натрий КМЦ или 0,1% карбопол 971 Р. Наилучшая биодоступность усниновой кислоты в указанной гидрогелевой основе связана с лучшей растворимостью активного компонента в основе адгезивной пленки. Одновременно, сообщается, что такие адгезивные пленки обладают антибактериальной активностью и являются эффективными в отношении чувствительных к усниновой кислоте бакте-

рий *S. Epidermidis*, *E. Faecalis*, *B. Cereus* и *S. Pyogenes* [16,41].

Наногели с усниновой кислотой носят пролонгированный характер действия демонстрируют эффективную антимикробную активность в отношении *Bacillus Cereus* и могут быть использованы для заживления ран слизистых. Подобран оптимальный состав лекарственной наноформы. В эксперименте на животных установлено, что наногели с усниновой кислотой обладают отличным терапевтическим потенциалом при язвах полости рта [10].

В последнее время при повреждении и заболеваниях кожи используют нетоксичные и неинвазивные биоматериалы, имитирующие естественные структуры организма, способные вмещать питательные вещества и биоактивные молекулы и запускать процесс васкуляризации [43,44]. Волокнистые пористые структуры раневых повязок формируют из полимеров, дополняющих друг друга по физико-химическим свойствам из поливинилового спирта или поливинилоацетата и хитозана. В эти волокнистые сетки помещают биоактивный агент, например, усниновую кислоту. В исследовании румынских авторов отмечена перспектива использования электроформованной нановолокнистой сетки на основе поливинилового спирта, хитозана и усниновой кислоты для заживления ран. В *in vitro* эксперименте такие био пленки, предварительно инкубированные с микробной взвесью штамма *Staphylococcus aureus* в течение 2-3 суток и помещенные в культуральную среду показали увеличение жизнеспособности клеток на 30% по сравнению с контролем. Этот факт подтверждает подходящую биосовместимость нановолокнистой сетки с усниновой кислотой и является подходящим материалом-биоустройством, поддерживающим пролиферацию и рост клеток. Методом флуоресцентной микроскопии также доказана жизнеспособность клеток и отсутствие цитотоксического действия *Staphylococcus aureus* [45].

В заключении следует отметить, что для разработки перспективного оригинального антисептического средства на основе усниновой кислоты следует учитывать много составляющих. Прежде всего это вид растения (лишайника), из которого будет выделена активная субстанция - усниновая кислота. Кроме того, определяющим является место и время заготовки растительного сырья; способ извлечения и очистки активного компонента из лишайников. В то же время для изготовления лекарственного средства необходимо определиться с выбором вспомогательных веществ, видом лекарственной формы (крем, гель, био пленки и т.п.) для достижения наилучшей биологической доступности действующего вещества и, следовательно, высоко антибактериального эффекта. Немаловажным аспектом являются и вопросы технологии производства готового продукта с указанным лечебным эффектом.

**Степень прозрачности.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную от-

ветственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макаров В.В., Хромов А.В., Гушин В.А., Ткачук А.П. Возникновение новых инфекций в XXI веке и способы их идентификации с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS) // Вестник РГМУ. – 2017. – №1. – С. 5-25. [Makarov VV, Khromov AV, Guschin VA, Tkachuk AP. Vozniknovenie novykh infekcij v XXI veke i sposoby ih identifikacii s ispol'zovaniem vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya (NGS) [Emergence of new infections in the 21st century and identification of pathogens using next generation sequencing (NGS)]. Vestnik RGMU [Bulletin of Russian State Medical University]. 2017; 1: 5-23. (In Russ.)].
2. Wright GD, Poinar H. Antibiotic resistance is ancient: implications for drug discovery. Trends Microbiol. 2012; 20(4): 157–159. DOI: 10.106/j.tim.2012.01.002
3. Francolini I, Taresco V, Crisante F. et al. Water soluble usnic acid-polyacrylamide complexes with enhanced antimicrobial activity against Staphylococcus epidermidis. Int J Mol Sci. 2013; 14(4): 7356-7369. DOI: 10.3390/ijms14047356
4. Nithyanand P, Beema Shafreen RM, Muthamil S, Karutha Pandian S. Usnic acid, a lichen secondary metabolite inhibits Group A Streptococcus biofilms. Antonie Van Leeuwenhoek. 2015; 107(1): 263-272. DOI: 10.1007/s10482-014-0324-z
5. Tozatti MG, Ferreira DS, Flauzino LG. et al. Activity of the Lichen Usnea steineri and its Major Metabolites against Gram-positive, Multidrug-resistant Bacteria. Nat Prod Commun. 2016; 11(4): 493-496.
6. Yilmaz M, Türk AO, Tay T, Kivanç M. The antimicrobial activity of extracts of the lichen Cladonia foliacea and its (-)-usnic acid, atranorin, and fumarprotocetraric acid constituents. Z Naturforsch C J Biosci. 2004; 59(3-4): 249-254. DOI: 10.1515/znc-2004-3-423
7. Cansaran D, Kahya D, Yurdakulola E, Atakol O. Identification and quantitation of usnic acid from the lichen Usnea species of Anatolia and antimicrobial activity. Z Naturforsch C J Biosci. 2006; 61(11-12): 773-776. DOI: 10.1515/znc-2006-11-1202
8. Maciąg-Dorszyńska M, Węgrzyn G, Guzow-Krzemińska B. Antibacterial activity of lichen secondary metabolite usnic acid is primarily caused by inhibition of RNA and DNA synthesis. FEMS Microbiol Lett. 2014; 353(1): 57-62. DOI: 10.1111/1574-6968.12409
9. Cirillo D, Borroni E, Festoso I. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of (+)-usnic acid conjugates. Arch Pharm (Weinheim). 2018; 351(12): e1800177. DOI: 10.1002/ardp.201800177
10. Coşkunmeriç N, Üstündağ Okur N, Okur ME et al. Promising nanogels loaded with usnic acid for oral ulcer treatment: development, characterization, and in vivo evaluation in rabbits. Pharm Dev Technol. 2021; 26(4): 431-443. DOI: 10.1080/10837450.2021.1885441
11. Sieniawska E, Sawicki R, Truszkiewicz W et al. Usnic Acid Treatment Changes the Composition of Mycobacterium tuberculosis Cell Envelope and Alters Bacterial Redox Status. mSystems. 2021; 6(3): e00097-21. DOI: 10.1128/mSystems.00097-21
12. Martins MC, Silva MC, Silva LR et al. Usnic acid potassium salt: an alternative for the control of Biomphalaria glabrata (Say, 1818). PLoS One. 2014; 9(11): e111102. DOI: 10.1371/journal.pone.0111102
13. Ribeiro-Costa RM, Alves AJ, Santos NP et al. In vitro and in vivo properties of usnic acid encapsulated into PLGA-microspheres. J Microencapsul. 2004; 21(4): 371-384. DOI: 10.1080/02652040410001673919
14. Ingólfssdóttir K. Usnic acid. Phytochemistry. 2002; 61(7): 729-736. DOI: 10.1016/s0031-9422(02)00383-7
15. Bjerke JW, Elvebakk A, Domínguez E, Dahlback A. Seasonal trends in usnic acid concentrations of Arctic, alpine and Patagonian populations of the lichen Flavocetraria nivalis. Phytochemistry. 2005; 66(3): 337-344. DOI: 10.1016/j.phytochem.2004.12.007
16. Francolini I, Norris P, Piozzi A. et al. Usnic acid, a natural antimicrobial agent able to inhibit bacterial biofilm formation on polymer surfaces. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48(11): 4360-4365. DOI: 10.1128/AAC.48.11.4360-4365.2004
17. Araújo ES, Pereira EC, da Costa MM et al. Bactericidal Activity of Usnic Acid-Loaded Electrospun Fibers. Recent Pat Nanotechnol. 2016; 10(3): 252-257. DOI: 10.2174/1872210510666160517160144
18. Dos Santos MR, Alcaraz-Espinoza JJ, da Costa MM, de Oliveira HP. Usnic acid-loaded polyaniline/polyurethane foam wound dressing: preparation and bactericidal activity. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2018; 89: 33-40. DOI: 10.1016/j.msec.2018.03.019
19. Nunes PS, Rabelo AS, Souza JC et al. Gelatin-based membrane containing usnic acid-loaded liposome improves dermal burn healing in a porcine model. Int J Pharm. 2016; 513(1-2): 473-482. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.09.040
20. Lira MC, Siqueira-Moura MP, Rolim-Santos HM et al. In vitro uptake and antimycobacterial activity of liposomal usnic acid formulation. J Liposome Res. 2009; 19(1): 49-58. DOI: 10.1080/08982100802564628
21. Zhang Z, Zheng Y, Li Y et al. The effects of sodium usnic acid by topical application on skin wound healing in rats. Biomed Pharmacother. 2018; 97: 587-593. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.093
22. Song Y, Yu Z, Song B et al. Usnic acid inhibits hypertrophic scarring in a rabbit ear model by suppressing scar tissue angiogenesis. Biomed Pharmacother. 2018; 108: 524-530. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.176
23. Galanty A, Popiół J, Paczkowska-Walendowska M et al. (+)-Usnic Acid as a Promising Candidate for a Safe and Stable Topical Photoprotective Agent. Molecules. 2021; 26(17): 5224. DOI: 10.3390/molecules26175224
24. Dieu A, Mambu L, Champavier Y et al. Antibacterial activity of the lichens Usnea Florida and Flavoparmelia caperata (Parmeliaceae). Nat Prod Res. 2020; 34(23): 3358-3362. DOI: 10.1080/14786419.2018.1561678

25. Bangalore PK, Vagolu SK, Bollikanda RK et al. Usnic Acid Enaminone-Coupled 1,2,3-Triazoles as Antibacterial and Antitubercular Agents. *J Nat Prod.* 2020; 83(1): 26-35. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b00475
26. Bruno M, Trucchi B, Burlando B et al. (+)-Usnic acid enamines with remarkable cicatrizing properties. *Bioorg Med Chem.* 2013; 21(7): 1834-1843. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.01.045
27. Koçer S, Uruş S, Çakır A et al. The synthesis, characterization, antimicrobial and antimutagenic activities of hydroxyphenylimino ligands and their metal complexes of usnic acid isolated from *Usnea longissimi*. *Dalton Trans.* 2014; 43(16): 6148-64. DOI: 10.1039/c3dt53624f
28. Храменкова ОМ, Новиков РИ. Анализ эффективности извлечения усниновой кислоты из лишайников белорусского Полесья // Бюллетень науки и практики. – 2018. – 4(6). – С. 23-32. [Khramchenkova OM, Novikov RI. Analiz effektivnosti izvlecheniya usninovoj kisloty iz lishajnikov belorusskogo Poles'ya [Extraction efficiency analysis of usnic acid from lichens of Belarusian Polesie]. *Byulleten' nauki i praktiki [Bulletin of Science and Practice]*. 2018;4(6);23-32. (In Russ.)]. DOI: 10.5281/zenodo.1289323
29. Maulidiyah, Sabarwati SH, Harjuliarto R et al. Antibacterial activity of usnic acid from *Usnea longissima* Ach. *Pak J Pharm Sci.* 2020; 33(4): 1631-1639.
30. Moreira CT, Oliveira AL, Comar JF et al. Harmful effects of usnic acid on hepatic metabolism. *Chem Biol Interact.* 2013; 203(2): 502-511. DOI: 10.1016/j.cbi.2013.02.001
31. Piska K, Galanty A, Koczurkiewicz P et al. Usnic acid reactive metabolites formation in human, rat, and mice microsomes. Implication for hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol.* 2018; 120: 112-118. DOI: 10.1016/j.fct.2018.07.005
32. Pramyothin P, Janthasoot W, Pongnimitprasert N et al. Hepatotoxic effect of (+)usnic acid from *Usnea siamensis* Wainio in rats, isolated rat hepatocytes and isolated rat liver mitochondria. *J Ethnopharmacol.* 2004; 90(2-3): 381-387. DOI: 10.1016/j.jep.2003.10.019
33. da Silva Santos NP, Nascimento SC, Wanderley MS et al. Nanoencapsulation of usnic acid: An attempt to improve antitumour activity and reduce hepatotoxicity. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006. 64(2). 154-160. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.05.018
34. Prokopiev I, Filippova G, Filippov E et al. Genotoxicity of (+)- and (-)-usnic acid in mice. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2019; 839: 36-39. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2019.01.010
35. Прокопьев И.А., Филиппов Э.В., Филиппова Г.В., Гладкина Н.П., Прокопьев И.А. Генотоксичность энантиомеров усниновой кислоты in vitro в лимфоцитах периферической крови человека // Цитология. – 2017. – 59(1). – С. 13-18. [Prokopiev IA, Filippov EV, Filippova GV, Gladkina NP. Genotoksichnost' enantiomerov usninovoj kisloty in vitro v limfocitah perifericheskoj krovi cheloveka [Genotoxic effect of usnic acid enantiomers in vitro in human peripheral blood lymphocytes]. *Citologiya [Tsitologiya]*. 2017;59(1):13-18 (In Russ.)].
36. Polat Z, Aydın E, Türkez H, Aslan A. In vitro risk assessment of usnic acid. *Toxicol Ind Health.* 2016; 32(3): 468-75. DOI: 10.1177/0748233713504811
37. Gupta VK, Verma S, Gupta S et al. Membrane-damaging potential of natural L-(-)-usnic acid in *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(12): 3375-1383. DOI: 10.1007/s10096-012-1706-7
38. Silva CR, Marinho KS, Silva TD et al. Teratogenic Effect of Usnic Acid from *Cladonia substellata* Vainio during Organogenesis. *Biomed Res Int.* 2017; 5948936. DOI: 10.1155/2017/5948936
39. Dieu A, Mambu L, Champavier Y et al. Antibacterial activity of the lichens *Usnea Florida* and *Flavoparmelia caperata* (Parmeliaceae). *Nat Prod Res.* 2020; 34(23): 3358-3362. DOI: 10.1080/14786419.2018.1561678
40. Kartsev V, Lichitsky B, Geronikaki A et al. Design, synthesis and antimicrobial activity of usnic acid derivatives. *Medchemcomm.* 2018; 9(5): 870-882. DOI: 10.1039/c8md00076j
41. Pagano C, Ceccarini MR, Calarco P et al. Bioadhesive polymeric films based on usnic acid for burn wound treatment: Antibacterial and cytotoxicity studies. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019; 178: 488-499. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.03.001
42. Serafini MR, Detoni CB, Guterres SS et al. Determination of in vitro usnic acid delivery into porcine skin using a HPLC method. *J Chromatogr Sci.* 2015; 53(5): 757-760. DOI: 10.1093/chromsci/bmu120
43. Щербаква А.И., Сергеев П.В. Технология получения биологических активных веществ из лишайников с высокой биологической активностью // Вестник Поволжского государственного технологического университета. Серия: Лес. Экология. Природопользование. – 2022. – 55(3). – С. 40-51. [Shcherbakova AI, Sergeev RV. Tekhnologiya polucheniya biologicheskikh aktivnykh veshchestv iz lishajnikov s vysokoj biologicheskoy aktivnost'yu [Technology for Obtaining Biologically Active Substances from Lichens with High Biological Activity]. *Vestnik Povolzhskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta. Seriya: Les. Ekologiya. Prirodopol'zovanie [Vestnik of Volga State University of Technology. Ser.: Forest. Ecology. Nature Management]*. 2022;55(3);40-51. (In Russ.)]. DOI: 10.25686/2306-2827.2022.3.40
44. Nunes PS, Albuquerque RL Jr, Cavalcante DR et al. Collagen-based films containing liposome-loaded usnic acid as dressing for dermal burn healing. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 761593. DOI: 10.1155/2011/761593.
45. Stoica Oprea AE, Albuleț D, Bîrcă AC et al. Electrospun Nanofibrous Mesh Based on PVA, Chitosan, and Usnic Acid for Applications in Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13): 11037. DOI: 10.3390/ijms241311037

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

**КУРАМШИНА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6032-9156, Author ID: 870270, докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: kuramshina\_olga@mail.ru

**БАТРАКОВА КСЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7644-0331, Author ID: 1064781, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ИДПО ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: xenya.batrakova@yandex.ru

**ТУВАЛЕВА ЛИЯ САЛИМЬЯНОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Author ID: 454901, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: liyatuvaleva@mail.ru

**ШУВАЕВА ЛИЛИЯ ГАЙСАЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-7331-5298, Author ID: 917060, ассистент кафедры терапии и сестринского дела с уходом за больным ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: lgshuvaeva@mail.ru

**НИГМАТУЛЛИН РУСТЕМ ХАКИМЖАНОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0003-4383-8217, канд. мед. наук, заместитель начальника ФКУЗ «МСЧ МВД России по Республике Башкортостан», Уфа, e-mail: nigrustem@yandex.ru

**КУТУЕВ ЗЕМФИР ЗАМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0005-2125-141X, кандидат медицинских наук, начальник поликлиники ФКУЗ «МСЧ МВД России по Республике Башкортостан», Уфа, e-mail: doczem@mail.ru

**САМСОНОВА ЯННА ЕВГЕНЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5870-8031, биолог клинической лабораторной диагностики ГБУЗ РБ ГКБ №13 г. Уфы, Уфа, e-mail: optimizism2007@rambler.ru

**Реферат. Введение.** Несмотря на значительное количество исследований, направленных на изучение этиологии и патогенеза язвенной болезни, данное заболевание продолжает являться одним из актуальных в современной гастроэнтерологии ввиду широкой распространенности, частоты рецидивов и развития язвенно-деструктивных осложнений. В данной статье рассматривается уровень влияния генетической предрасположенности к формированию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе с позиции взаимосвязи гена-кандидата с клинической картиной заболевания, учитывая различные этнические группы. **Цель.** На основании анализа научной медицинской литературы описать актуальные данные о молекулярно-генетических основах язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, учитывая ее широкую распространенность среди населения и важное медико-социальное значение. **Материал и методы.** Проведен анализ публикаций в базах данных, таких как eLibrary, Scopus, Pubmed, поисковых системах Google Scholar и Web of science. Всего было изучено более 150 источников, наиболее значимые включены в список литературы. **Результаты и их обсуждение.** В статье отражен современный взгляд на эпидемиологические и этиопатогенетические аспекты развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с фокусом на роль полиморфизма генов-кандидатов в формировании данной патологии. **Заключение.** Анализ данного обзора литературы показал значимую роль влияния генетических факторов на риск развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также актуальность их дальнейшего изучения с последующей возможностью создания ряда программ для первичной профилактики язвенной болезни и формирования персонализированного подхода при оказании медицинской помощи.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, факторы развития, генетические маркеры, полиморфизм генов.

**Для ссылки:** Курамшина О.А., Батракова К.В., Тувалева Л.С. и др. Современный взгляд на генетические аспекты развития язвенной болезни // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.59-64.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).59-64.

## CONTEMPORARY VIEW OF THE GENETIC ASPECTS OF ULCER DISEASE DEVELOPMENT

**KURAMSHINA OLGA A.**, ORCID ID: 0000-0001-6032-9156, Dr. sc. med., Professor at the Department of Outpatient Therapy (with a course at the Institute of Additional Vocational Education), Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: kuramshina\_olga@mail.ru

**BATRAKOVA KSENIA V.**, ORCID ID: 0000-0002-7644-0331, Assistant Professor at the Department of Pharmacology (with a course of Clinical Pharmacology), Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: xenya.batrakova@yandex.ru

**TUVALEVA LIA S.**, ORCID ID: 0000-0001-5477-8975, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Outpatient Therapy (with a course at the Institute of Additional Vocational Education), Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: liyatuvaleva@mail.ru

**SHUVAEVA LILIA G.**, ORCID ID: 0000-0001-7331-5298, Assistant Professor at the Department of Therapy and Nursing with Patient Care, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: lgshuvaeva@mail.ru

**NIGMATULLIN RUSTEM K.**, ORCID ID: 0009-0003-4383-8217, Cand. sc. med., Deputy Head of the Primary Healthcare Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia, e-mail: nigrustem@yandex.ru

**KUTUEV ZEMFIR Z.**, ORCID ID: 0009-0005-2125-141X, Cand. sc. med., Head of the Primary Healthcare Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia, e-mail: doczem@mail.ru

**SAMSONOVA YANNA E.**, ORCID ID: 0000-0002-5870-8031, Biologist of clinical laboratory medicine at Ufa City Hospital 13, Ufa, Russia, e-mail: optimizism2007@rambler.ru

**Abstract. Introduction.** Despite a considerable quantity of studies focused on the etiology and pathogenesis of ulcer disease, this condition continues to be one of the most relevant in the modern gastroenterology due to its prevalence, relapse rates, and the development of ulcerative-destructive complications. This article deals with the influence level

of the genetic predisposition to forming gastric and duodenal ulcers, including from the standpoint of the interrelation between the candidate gene and the disease pattern, considering various ethnic groups. **Aim.** Based on the analysis of scientific medical literature, we are aiming at describing the current data on the molecular genetic basis of gastric and duodenal ulcers, given its wide prevalence among the population and its great medical and social significance. **Materials and Methods.** We analyzed publications in databases, such as eLibrary, Scopus, and Pubmed, as well as in science search engines, such as Google Scholar and Web of Science. Over 150 sources were studied in total, of which the most significant ones are included in our references herein. **Results and Discussion.** The article reflects a contemporary view of the epidemiological and etiopathogenetic aspects of developing gastric and duodenal ulcers with a focus on the role of polymorphism of candidate genes in forming such pathology. **Conclusion.** The analysis of this literature review showed the importance of how genetic factors affect the risk of developing gastric and duodenal ulcers, as well as the relevance of further studies thereof followed by potentially developing some programs aimed at the primary prevention of ulcer disease and a personalized approach to health care delivery.

**Keywords:** ulcer disease, developmental factors, genetic markers, gene polymorphism.

**For reference:** Kuramshina OA, Batrakova KV, Tuvaleva LS et al. Contemporary view of the genetic aspects of ulcer disease development. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 59-64.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).59-64.

**В**ведение. Язвенная болезнь (ЯБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся периодами обострения и ремиссии, проявлением чего является возникновение дефекта слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим распространением за пределы мышечной пластинки слизистой оболочки, формированием зон инфильтрации и тромботического некроза близлежащих тканей [1; 2; 3; 4].

Доказано, что у 11-14% мужчин и у 8-11% женщин присутствует риск развития ЯБ [1; 5]. Безусловно, имеют место и факторы риска, повышающие вероятность развития ЯБ желудка (ЯБЖ) и/или 12-перстной кишки (ДПК). К ним относят заражение *H. Pylori* (HP), активное злоупотребление алкоголем, курение, длительное использование ряда лекарственных средств, таких как нестероидные противовоспалительные препараты [6], глюкокортикостероиды, цитостатики и др., частые стрессовые состояния [7], психосоматические аспекты и многое другое [1; 2; 3; 8; 9].

Но, стоит отметить, что у пятой доли пациентов, страдающих ЯБ, в процессе диагностики не подтверждается инфицирование HP [10], а в анамнезе отсутствует указание на иные факторы риска, провоцирующие данное заболевание, что позволяет верифицировать это состояние, как идиопатическую язву [1; 2; 11]. Патогенетические аспекты развития идиопатической язвы полностью не изучены, но основная роль отведена нарушению баланса между защитными элементами слизистой оболочки и факторами агрессии [1; 2; 4; 12].

Как известно, основа патогенеза ЯБ заключается в дисбалансе между элементами агрессивного звена язвообразования (повышение синтеза гастрина, пепсина, пепсиногена, увеличения количества обкладочных клеток, нарушение моторики, инфицированность HP) и факторами защиты слизистой оболочки желудка и ДПК [1; 2; 4; 8; 9].

В настоящее время активно изучаются иные механизмы, способствующие развитию ЯБ. И, определенно, одной из важных задач является изучение молекулярно-генетических основ ЯБ желудка и ДПК, учитывая ее широкую распространенность среди населения и важное медико-социальное значение.

Подтверждают важную роль генетической предрасположенности данные о семейном характере заболевания. Так, у родственников первой степени родства ЯБ ДПК диагностируется существенно чаще (до 7 раз) в сравнении с данными в общей популяции [13; 14; 15]. Стоит отметить и ранний дебют, наличие клинической картины с выраженным болевым синдромом, частую декомпенсацию и высокий риск развития осложнений [13; 14; 15].

**Цель исследования:** обобщение актуальных данных о молекулярно-генетических основах язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, учитывая ее широкую распространенность среди населения и важное медико-социальное значение.

**Материалы и методы.** Проведен анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов в базах данных, таких как eLibrary, Scopus, Pubmed, поисковых системах Google Scholar и Web of science. Всего было изучено более 150 источников, наиболее значимые включены в список литературы.

**Результаты и их обсуждение.** Рашина О.В. и соавт. (2021) проанализировали научную медицинскую литературу в отношении генов-кандидатов, способных участвовать в формировании язвенной болезни [16]. Большую часть из них представляют гены-цитокинов, такие как интерлейкины, факторы некроза опухоли [16; 17; 18; 19].

По результатам исследования Солодиловой М.А. (2010) было выявлено, что гены ферментов антиоксидантной системы способны предрасполагать к развитию ЯБ. Показано, что генотип СС гена GSR чаще наблюдался у пациентов с ЯБ ДПК (OR=1,66; p=0,01) и ЯБЖ (OR=1,67; p=0,02), когда генотип ТС данного гена – в контрольной группе (OR=0,68; p=0,04) [20].

Половников А.В. и соавт. (2009) изучали связь однонуклеотидных замен гена TNF $\alpha$  с клинической картиной заболевания. Группа исследователей заключила о наличии вышеуказанной связи: полиморфный вариант–308G/A оказывал влияние на размер язвенного поражения (p=0,03) и предрасполагал к развитию кишечной диспепсии (p=0,05); 238G/ A – воздействовал на развитие желудочной диспепсии (p=0,04) и рефлюкс-эзофагита (p=0,05), а 863C/A – на перфорацию (p=0,04) [21]. Исследователи из Мексики выявили высокий риск развития

ЯБ у пациентов с носительством аллеля С гена HSP70– 1 (OR=3,08, p=0,032) [22].

Не менее актуально исследование влияния полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии ЯБ [23; 24]. По данным Tourani M. и соавт. (2017), изучавших однонуклеотидные замены гена Toll-подобных рецепторов 4 типа TLR4 +896A/G (rs4986790) (Asp299Gly), +1196C/T (rs4986791) (Thr399Ile) и +3725G/C (rs11536889), риск развития ЯБ отмечался лишь у носителей генотипов СТ+ТТ (rs4986791) (OR=4,39, p=0,01) [24]. Pohjanen V.M. и соавт. (2015) изучили связь полиморфизма гена Toll-подобных рецепторов 4 типа TLR4 +896A/G (rs4986790) и +1196C/T (rs4986791) с развитием ЯБ. Авторы резюмировали, что у гомозигот по дикому типу (генотип GG – rs4986790, генотип TT rs4986791) было зафиксировано увеличение концентрации гастрина-17 в сыворотке крови, что приводило к повышению риска развития ЯБ (OR=4,39, p=0,001) за счет усиления интенсивности желудочной секреции [23].

Как известно, ЯБ ДПК и рак желудка (РЖ) могут быть связаны с носительством НР, но, стоит отметить, что более низкий риск развития РЖ выявлен у пациентов, страдающих ДПК, в сравнении с теми, у кого диагностирована ЯБЖ [4; 16; 25]. Ряд эпидемиологических исследований подтвердили Т-аллель PSCA rs2294008 в качестве фактора, способного спровоцировать РЖ, также была обнаружена связь между С-аллелем rs2294008 и риском развития ЯБ ДПК и ЯБЖ [16]. Usui Y. и соавт. (2019) исследовали связь между вариациями PSCA и риском развития ЯБДК и ЯБЖ у населения Японии [16; 25]. Исследователи резюмировали связь С-аллель PSCA rs2294008 с оценкой отношения шансов на аллель 1,34 (95% ДИ, 1,18-1,51; P = 2,28 × 10<sup>-6</sup>) для риска ЯБ ДПК, отметив отсутствие зависимости от гендерно-возрастных факторов, курения, употребления алкоголя, инфицирования НР, что позволило подтвердить связь между С-аллелем PSCA rs2294008 и риском развития ЯБ ДПК у японской популяции [25].

Доказано, что инфильтрация иммунных клеток занимает существенную роль в регуляции ЯБ и РЖ, но непосредственные регуляторы клеточных сигнальных центров в настоящее время окончательно не изучены. Так, Wang Z. и соавторы (2022) в биоптатах слизистой оболочки желудка, полученных у пациентов с ЯБ и РЖ, определяли гены, склонные к дифференциальной экспрессии. В результате были определены 437 дендридных существенных и для ЯБ и для РЖ. Для анализа выживаемости были отобраны гены NRP2 и SEMA3D, коэффициент опасности преобладал у SEMA3D, который и был идентифицирован как центр канцерогенеза ЯБ [26].

Одну из немаловажных позиций занимают эндопептидазы - матриксные металлопротеиназы (ММП), являющиеся ключевыми агентами в ремоделировании внеклеточного матрикса, а также в процессах клеточной пролиферации и воспаления [2; 27]. Синтез данных эндопептидаз производят не только макрофаги и нейтрофилы, но и непосред-

ственно эпителиоциты желудка и двенадцатиперстной кишки [2; 28; 29]. Экспериментально было исследовано влияние ряда ММП (ММП - 1, ММП - 3, ММП - 9, ММП - 13) на формирование ЯБ [30; 31; 32; 33], наибольшая активность на ранней стадии хронической формы ЯБ была зарегистрирована у ММП-9 [2].

Миняйло О.Н. и соавт. (2021) изучили потенциальную роль полиморфизмов ММП - 1, ММП - 3, ММП - 8, ММП - 9 в развитии ЯБ у кавказской популяции Центрального региона России. Было выявлено, что у пациентов, имеющих аллель G локуса SNPs rs17576 отмечается более высокий риск развития данной патологии, в то время как гаплотип AACG rs17576-rs3787268-rs2250889-rs17577, напротив, показал тенденцию к снижению риска. Помимо вышеуказанного, аллели С rs3918249 и G rs17576, гаплотип CG rs3918249-rs17576 увеличивают риск развития НР-ассоциированной ЯБ [4]. Авторы резюмировали, что локусы, оказывающие влияние на формирование ЯБ, способны воздействовать на 17 генов и на процессы альтернативно-го сплайсинга 17 генов [2].

На территории Республики Башкортостан проводилось исследование полиморфизмов генов ММП и их тканевых ингибиторов: MMP-1 (rs1799750–1607G>GG, rs494379–519A>G), MMP-2 (rs2285052–735C>T), MMP-3 (rs3025058–11715A>6A), MMP-9 (rs3918242–1562C>T, rs17576 836A>G), MMP-12 (rs2276109–82A>G), TIMP-2 (rs8179090–418G>C), TIMP-3 (rs9619311–1296T>C) у пациентов различных этнических групп, страдающих ЯБЖ и ЯБ ДПК [19; 34]. Было определено, что генотип AG полиморфного локуса rs494379 гена MMP-1–519A>G увеличивает риск развития ЯБ у русских и татар (OR=1,66, p=0,05; OR=2,37, p=0,001), а иной его однонуклеотидный полиморфизм -1607G>GG (rs1799750) повышает риск развития данной нозологии у татар (генотип 2/1) (OR=1,94, p=0,02) [19; 34]. Протективное воздействие на формирование ЯБ оказывает комбинация генотипов AA (rs494379) и 1/1 (rs1799750) (OR=0,35, p=0,03), а также генотип 6A/5A (rs3025058) гена MMP-3 (OR=0,43, p=0,03), встречающиеся чаще у здоровых субъектов исследования [19; 34]. Также было выявлено, что генотип AA гена MMP-9 снижает риск развития ЯБ (OR=0,49, p=0,007), а генотип AG (rs17576 +836A>G), напротив, его увеличивает [7; 35]. В группе больных ЯБ чаще встречались генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта –1296T>C (rs9619311) гена TIMP-3 как у татар (OR=3,43, p=0,0001 и OR=2,71, p=0,0001), так и у русских (OR=4,54, p=0,0001 и OR=2,84, p=0,0001 соответственно) [19; 34].

Shirafkan F. и соавторы (2021) исследовали уровень экспрессии генов TLR1, TLR3 и TLR7 при эрозии, ЯБЖ и РЖ. Данные исследователи заключают, что при эрозии желудка преимущественно наблюдалась экспрессия TLR1 и TLR7, когда при раке желудка - снижение. TLR3 показал высокий уровень экспрессии при эрозии, а TLR1 -сверхэкспрессию при ЯБЖ. TLR4 и TLR9 имели самую высокую и самую низкую экспрессию соответственно при РЖ.

Вышеуказанное позволяет сделать вывод, что экспрессия TLRs, особенно TLR1, TLR3 и TLR7, заметно снижается при данных заболеваниях желудочно-кишечного тракта [36].

На поверхности клеток желудочно-кишечного тракта расположен P – гликопротеин, кодируемый геном ABCB1, полиморфизм которого, такой как T-129C (rs3213619), может повлиять на развитие ЯБ. Żebrowska-Nawrocka M. и соавт. (2019) исследовали данное направление, определив, что статистически достоверных различий в частоте генотипов T-129C между больными ЯБ и здоровыми лицами ( $p=0,3977$ ) не выявлено [37]. Также не было статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов T-129C между пациентами, инфицированными и неинфицированными НР-инфекцией ( $p=0,1743$ ) [37].

Одним из членов семейства генов CATERPILLER (CLR) является CARD4/NOD1, участвующий в распознавании энтероинвазивных бактерий, таких как НР, и последующего иммунного ответа. T. Nguyen и соавторы исследовали полиморфизм гена CARD4/NOD1 (E266K) и его связь с инфекцией НР. Было определено, что частота инфицирования *Helicobacter pylori* не отличалась между пациентами с разными вариантами E266K (дикий тип ( $n=80$ ) - 54%, гетерозиготы ( $n=71$ ) - 65% и гомозиготы ( $n=35$ ) - 43%,  $p=0,09$ ) [25]. У больных, инфицированных НР, распространенность пептических язв во время эндоскопического исследования составила 19%, 17% и 47% для E266K дикого типа, гетерозиготы и гомозиготы. ( $p=0,049$ ) [38]. Авторы резюмируют, что носители полиморфизма гена E266K CARD4/NOD1, инфицированные НР имеют более высокий риск формирования пептической язвы [38].

Известно, что ряд цитокинов непосредственно участвуют в регуляции иммунного ответа при воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта [39; 40]. В связи с этим M.U. Tursunova и соавторы (2021) изучили степень участия полиморфизма rs3024491 гена IL-10 в развитии гастрита и ЯБ желудка у населения Узбекистана [40]. Исследование показало, что статистические значимые различия выявлены не были, что указывает на отсутствие прямой связи полиморфизма rs3024491 гена IL-10 с возникновением гастрита или же ЯБ [40]. Авторы считают, что генетический механизм развития данной нозологии имеет комплексный характер, когда имеет место сочетанное воздействие нескольких генов, а роль какого-либо одного гена невелика [4; 40].

Sanaei M.-J. и соавторы (2021) исследовали позицию экспрессии CCL18, CCL28 и CXCL13 у НР-положительных пациентов по сравнению с НР-негативными с последующим определением ее ассоциации с различными клиническими исходами и факторами вирулентности [35]. Показано, что экспрессия CCL18, CCL28 и CXCL13 у НР-положительных пациентов была существенно выше, чем у НР-негативных, экспрессия CCL18 и CXCL13 с oipA+ и babA2+ у пациентов с выявленным инфицированием НР значимо превышала данный показатель у аналогичных пациентов с oipA и babA2. Было

обнаружено, что экспрессия CCL18 и CXCL13 значительно повышена у НР-положительных лиц с гастритом по сравнению с НР-положительными больными с ЯБ желудка. Экспрессия CCL28 была значительно выше у НР-положительных субъектов с ЯБ желудка по сравнению с НР-положительными субъектами с гастритом. Все вышеперечисленное позволило авторам сделать вывод, что повышение CCL18 и CXCL13 может быть вовлечено в патогенез НР-ассоциированного гастрита, в то время как увеличение CCL28 может быть вовлечено в патогенез НР-ассоциированной ЯБ [35].

**Заключение.** За последние десятилетия получено множество данных о значимости различных генетических факторов в формировании ЯБЖ и ДПК. Данное заболевание, как известно, является мультифакториальным, что показывает необходимость изучения генов-кандидатов, а также механизмов, регулирующих связь между эндогенными и экзогенными факторами риска. Таким образом, в дальнейшем все вышеперечисленное будет иметь клиническое значение для разработки программ первичной профилактики ЯБ и персонализированной медицинской помощи.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2018. – Т. 28, вып. 1. – С. 55-70. [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL et al. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2018; 28(1): 55-70. (In Russ.]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
2. Миняйло О.Н., Пономаренко И. В., Решетников Е.А. и др. Функционально значимые полиморфизмы гена MMP-9 ассоциированы с язвенной болезнью у кавказской популяции Центральной России // Sci Rep. – 2021. – Т. 11. – С. 13515. [Minjajlo ON, Ponomarenko IV, Reshetnikov EA et al. Funktsional'no znachimyye polimorfizmy gena MMP-9 assotsiirovany s yazvennoy bolezny'u u kavkazskoy populyatsii Tsentral'noy Rossii [Functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene are associated with peptic ulcer in the Caucasian population of Central Russia]. Sci Rep [Sci Rep]. 2021;

- 11: 13515. (In Russ.]. DOI:10.1038/s41598-021-92527-y
3. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017; 390: 613- 624. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32404-7
  4. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. *Mo Med*. 2018; 115(3): 219-224.
  5. Chan FKL, Lau JYW. Peptic ulcer disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2015; 14.
  6. Huang JQ, Sridhar S, Huang JQ, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: A meta-analysis. *Lancet*. 2002; 359 (9300): 14-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2
  7. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, et al. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 13: 498-506. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.052
  8. Søreide K, Kenneth Th, Ewen MH et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015; 386(10000): 1288-1298. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00276-7
  9. Kuna L, Jakab J, Smolic R, et al. Peptic ulcer disease: A brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *J. Clin.Med*. 2019; 8(2): 179. DOI: 10.3390/jcm8020179
  10. Оганезова И.А. Авалуева Е.Б. Helicobacter pylori-негативная язвенная болезнь: исторические факты и современные реалии // Фарматека. Гастроэнтерология/Гепатология. – 2017. – С.16–20. [Oganeyzova IA, Avalueva EB. Helicobacter pylori-negative peptic ulcer disease: historical facts and modern realities [Helicobacter pylori-negative peptic ulcer: historical facts and modern realities]. *Farmateka. Gastroenterologiya/ Gepatologiya* [Pharmateka. Gastroenterology/ Hepatology]. 2017; 16–20. (In Russ.)].
  11. Charpignon C. Lesgourgues B, Pariente A, Nahon S, Pelaquier A. Peptic ulcer disease: One in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake / C. Charpignon, B. Lesgourgues, A. Pariente, S. Nahon, A. Pelaquier et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2013; 38(8): 946 - 954. DOI:10.1111/apt.12465
  12. De Datta D, Roychoudhury S. To be or not to be: The host genetic factor and beyond in Helicobacter pylori mediated gastro-duodenal diseases. *World J. Gastroenterol*. 2015; 21(10): 2883–2895. DOI:10.3748/wjg.v21.i10.2883
  13. Курамшина О.А., Крюкова А.Я. Клинико-эндоскопическая характеристика и эмоционально- личностная сфера больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, имеющих наследственную предрасположенность // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – Т. 11. – С. 53–56. [Kuramshina OA, Kryukova AYA. Kliniko-endoskopicheskaya kharakteristika i emotsional'no- lichnostnaya sfera bol'nykh yazvennoy bolezni'yu dvenadtsatiperstnoy kishki, imeyushchikh nasledstvennyuyu predraspolozhennost' [Clinical and endoscopic characteristics and emotional and personal sphere of patients with duodenal ulcer with hereditary predisposition]. *Fundamental'nyye issledovaniya* [Basic research]. 2011;11: 53–56. (In Russ.)].
  14. Курамшина О.А. Клинико-патогенетические особенности формирования и течения ЯБДПК у лиц молодого возраста: автореф. дис.на соиск. учен. степ. док. мед. наук. Москва. – 2017. – 52 с. [Kuramshina OA. Kliniko-patogeneticheskiye osobennosti formirovaniya i techeniya YABDPK u lits molodogo vozrasta [Clinical and pathogenetic features of the formation and course of DU in young people]: avtoref. dis.na soisk. uchen. step. dok. med. nauk. Moskva; 2017. p. 52. (In Russ.)].
  15. Шекера О.Г., Мельник Д.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у взрослых и детей: факторы риска (обзор литературы) // *Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева*. – 2015. – Т. 3. – С. 90–94. [Shekera OG, Mel'nik DV. Yazvennaya bolezni' dvenadtsatiperstnoy kishki u vzroslykh i detey: faktory riska (obzor literatury) [Duodenal ulcer in adults and children: risk factors (review)]. *Vestnik KGMA im. I. K. Akhunbayeva* [Bulletin of KSMa them. I. K. Akhunbaeva.]. 2015; 3: 90–94. (In Russ.)].
  16. Рашина О.В., Чурносов М.И. Гены-кандидаты язвенной болезни // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – Т. 186, вып. 2. – С. 52–57. [Rashina OV, Churnosov MI. Geny-kandidaty yazvennoy bolezni [Candidate genes for peptic ulcer disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2021; 186(2): 52–57. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-52-57
  17. Sugimoto M, Yamaoka Y, Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer. *World journal of Gastroenterology*. 2010; 16(10): 1188–200. DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1188
  18. Mattar R, Marques SB, dos Santos, et al. A possible role of IL-1RN gene polymorphism in the outcome of gastrointestinal diseases associated with H.pylori infection. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2013; 6: 35–41. DOI: 10.2147/CEG. S42260
  19. Нургалиева А.Х., Шаймарданова Э.Х., Хидиятова И.М. и др. Ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с риском развития язвенной болезни в республике Башкортостан // *Генетика*. – 2014. – Т. 50, вып. 12. – С. 1455. [Nurgaliyeva AKH, Shaymardanova EK., Khidiyatova IM et al. Assotsiatsii polimorfnykh variantov genov tsitokinov s riskom razvitiya yazvennoy bolezni v respublike Bashkortostan [Associations of polymorphic variants of cytokine genes with the risk of developing peptic ulcer in the Republic of Bashkortostan]. *Genetika* [Genetics]. 2014; 50(12): 1455. (In Russ.)].
  20. Солодилова М.А. Вовлеченность полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в формирование предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям человека: автореф. дис.на соиск. учен. степ. док. мед. наук. Москва. 2009. – с. 49. [Solodilova MA. Vovlechenost' polimorfizma genov fermentov antioksidantnoy sistemy v formirovaniye predraspolozhennosti k mul'tifaktorial'nyum zabolevaniyam cheloveka [Involvement of antioxidant system enzyme gene polymorphism in the formation of predisposition to human multifactorial diseases]: avtoref. dis.na soisk. uchen. step. dok. med. nauk. Moskva. 2009. s. 49. (In Russ.)].
  21. Полоников А.В., Иванов В.П., Солодилова М.А. и др. Влияние трех точковых мутаций в промоторе гена TNF- альфа на клинические проявления и осложения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2009. – Т.1. – С. 8–11. [Polonikov AV, Ivanov VP, Solodilova MA et al. Vliyaniye trekh tochkovykh mutatsiy v promotore gena TNF- al'fa na klinicheskiye proyavleniya i oslozhneniya yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Effect of

- three point mutations in the TNF-alpha gene promoter on clinical manifestations and complications of gastric and duodenal ulcer]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2009; 1: 8-11. (In Russ.).
22. Partida-Rodriguez O, Torres J, Flores-Luna L, et al. Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer. *Int J Cancer*. 2010; 126(8): 1861-1868. DOI: 10.1002/ijc.24773
  23. Pohjanen VM, Koivurova OP, Huhta H, et al. Toll-Like Receptor 4 Wild Type Homozygosity of Polymorphisms +896 and +1196 Is Associated with High Gastrin Serum Levels and Peptic Ulcer Risk. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131553. DOI: 10.1371/journal.pone.0131553
  24. Tourani M, Habibzadeh M, Shokri-Shirvani J, et al. Association of Helicobacter pylori infection with Toll-like receptor-4 Thr399Ile polymorphism increased the risk of peptic ulcer development in North of Iran. *APMIS*. 2018; 126(1): 76-84. DOI: 10.1111/apm.12779
  25. Usui Y, Matsuo K, Oze I, et al. Impact of PSCA Polymorphisms on the Risk of Duodenal Ulcer. *Journal of epidemiology*. 2021; 5; 31(1): 12-20. DOI: 10.2188/jea.JE20190184
  26. Wang Z, Wei Y, An L, et al. SEMA3D Plays a Critical Role in Peptic Ulcer Disease-Related Carcinogenesis Induced by H. pylori Infection / Wang Z, Wei Y, An L et al. // *Int J Gen Med*. 2022; 15: 1239-1260. DOI:10.2147/IJGM.S343635
  27. Shahin M. Remodeling of extracellular matrix in gastric ulceration. *Microsc. Res. Tech*. 2001; 53: 396-408.
  28. Tarnawski AS, Ahluwalia A. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers. *Curr. Med. Chem*. 2012; 19: 16-27.
  29. Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, et al. Hydrogen peroxide-mediated downregulation of matrix metalloproteinase-2 in indomethacin-induced acute gastric ulceration is blocked by melatonin and other antioxidants. *Free. Radic. Biol. Med*. 2006; 41: 911-925.
  30. Chakraborty S, Stalin S, Das N, et al. The use of nano-queretin to arrest mitochondrial damage and MMP-9 upregulation during prevention of gastric inflammation induced by ethanol in rat. *Biomaterials*. 2012; 33: 2991-3001.
  31. Kim SJ, Park YS, Paik HD, et al. Effect of anthocyanins on expression of matrix metalloproteinase-2 in naproxen-induced gastric ulcers. *Br. J. Nutr*. 2011; 106: 1792-1801.
  32. Singh LP, Mishra A, Saha D, Swarnakar S. Doxycycline blocks gastric ulcer by regulating matrix metalloproteinase-2 activity and oxidative stress. *World J. Gastroenterol*. 2011; 17: 3310-3321.
  33. Singh LP, Sharma AV, Swarnakar S. Upregulation of collagenase-1 and -3 in indomethacin-induced gastric ulcer in diabetic rats: Role of melatonin. *J. Pineal. Res*. 2011; 51: 61-74.
  34. Шаймарданова Э.Х., Нургалиева А.Х., Хидиятова И.М. и др. Роль аллельных генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии язвенной болезни // *Генетика*. – 2016. – Т. 52, № 3. – С. 364–375. [Shaymardanova EKH, Nurgaliyeva AKH, Khidiyatova IM et al. Rol' allel'nykh genov matritksnykh metalloproteinaz i ikh tkanevykh ingibitorov v razvitii yazvennoy bolezni [The role of allelic genes of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the development of peptic ulcer]. *Genetika [Genetics]*. 2016; 52(3): 364–375. (In Russ.)] DOI: 10.7868/S0016675816020119
  35. Sanaei MJ, Shirzad H, Soltani A, Abdollahpour-Alitappeh M, Shafiq MH, Rahimian G, Mirzaei Y, Bagheri N. Up-regulated CCL18, CCL28 and CXCL13 Expression is Associated with the Risk of Gastritis and Peptic Ulcer Disease in Helicobacter Pylori infection. *Am J Med Sci*. 2021; 361(1): 43-54. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.07.030
  36. Shirafkan F, Shokri-Shirvani J, Morakabati P, et al. Expression of TLR1, TLR3 and TLR7 genes remarkably down-regulated from erosion to peptic ulcer and gastric cancer development. *Gene Report*. 2021; 24: 101229. DOI: 10.1016/j.genrep.2021.101229
  37. Żebrowska-Nawrocka M, Jeleń A, Pietrzak J, et al. Polymorphism at position T-129C in the promoter region of ABCB1 gene in peptic ulcer patients: a case control study. *Research Square*. 2019. DOI: 10.21203/rs.2.13918/v1
  38. Nguyen T, van Oijen MGH, Janssen MJR, et al. E266K CARD4/NOD1 gene polymorphism increases the risk for peptic ulceration in Vietnamese Helicobacter pylori infected patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2006; 18(1). DOI:10.1097/00042737-200601000-00176
  39. Lehours P, Ferrero RL. Review: Helicobacter: Inflammation, immunology and vaccines. *Helicobacter*. 2019; 24 Suppl 1: e12644. DOI: 10.1111/hel.12644
  40. Tursunova MU, Boboev KT, Matkarimova DS, et al. Features of Gene Polymorphism Il10 G-1082a (Rs3024491) in patients with gastric and duodenal ulcer in Uzbekistan. *Annals of R.S.C.B*. 2021; 25(4): 6610 – 6620

## РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ РЕДОКС-СТАТУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

**ОСИКОВ МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-6487-9083, Scopus Author ID: 16040195100, Resercher ID: DWQ-4192-2022, RSCI Author ID: 156113, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, руководитель научного отдела ГБУЗ «ЧОКБ» 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

**КОРОБКИН ЕГОР АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-7241-1325, Resercher ID: HZK-1427-2023, RSCI AuthorID: 1193419, ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, врач-гематолог ГБУЗ «ЧОКБ» 454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, e-mail: doktore77@yandex.ru

**ФЕДОСОВ АЛЕКСЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2224-5175, RSCI Author ID: 649871, канд. мед. наук., доцент кафедры анатомии человека института анатомии и морфологии имени академика Ю.М. Лопухина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия, e-mail: fedosov.76@mail.ru

**СИНЕГЛАЗОВА АЛЬБИНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7951-0040; Scopus Author ID: 55001894700, RSCI Author ID: 629346, докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, e-mail: sineglazovaav@mail.ru

**Реферат. Введение.** Хронический лимфоцитарный лейкоз – гемобластоз из CD5+ В-лимфоцитов с лимфоцитозом, поражением лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, встречающийся преимущественно у стареющих взрослых, этиология и патогенез которого до конца не выяснены. Окислительный стресс является важным фактором регуляции гомеостаза гемопоэтических стволовых клеток и активации внутриклеточных сигнальных путей выживания в клетках хронического лимфолейкоза. **Цель исследования** – провести анализ современных данных о роли изменений редокс-статуса в патогенезе хронического лимфолейкоза. **Материал и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, научных статей в научных электронных библиографических базах данных PubMed и Social Sciences Citation Index с 2018 года по 2023 год, посвященных патогенезу хронического лимфолейкоза и роли процессов свободнорадикального окисления при нем. **Результаты и их обсуждение.** При хроническом лимфолейкозе окислительный стресс с системным избытком активных форм кислорода, дисбалансом эффективности антиоксидантной защиты обусловлен преимущественно активацией окислительного фосфорилирования в митохондриях, низким уровнем НАДФН-оксидазы 2 типа, повышением экспрессии гемоксигеназы-1, глутатионпероксидазы и ферментов рециркуляции глутатиона, супероксиддисмутазы-2, тиоредоксина и снижением экспрессии каталазы. Последствия окислительного стресса в клетках хронического лимфолейкоза включают активацию транскрипционных факторов, связанных с эритроидным ядерным фактором, нуклеарного фактора каппа В, и транскрипционных факторов семейства FOXO. Зависимый от эритроидного ядерного фактора-2 стресс-реактивный внутриклеточный путь сигнализации активирует в клетках хронического лимфолейкоза экспрессию генов гемоксигеназы-1, каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, восстановленного глутатиона, что является одним из механизмов устойчивости опухолевых клеток к окислительному стрессу и противоопухолевой терапии, восстановления энергетического метаболизма. Эритроидный ядерный фактор-2 повышает экспрессию в клетках хронического лимфолейкоза супероксиддисмутазы-2, гемоксигеназы-1, тиоредоксина-1 и -2 что обеспечивает их выживаемость и пролиферацию, ассоциировано с длительностью жизни, хемостатиком и лекарственной устойчивостью клеток хронического лимфолейкоза. Семейство белков FOXO рассматривают, как опухолевые супрессоры, повышающих экспрессию в клетках супероксиддисмутазы-2, каталазы, глутатионпероксидазы, пероксиредоксина-3 и -5, активность натуральных киллеров. При хроническом лимфолейкозе снижена активность белка FOXO3a, что существенно повышает выживаемость клеток. **Заключение.** В связи с данными об изменении редокс-статуса разрабатываются фармакологические агенты, способные вызвать накопление активных форм кислорода и истощать резервы антиоксидантной защиты в опухолевых клетках за счет деградации эритроидного ядерного фактора-2, активации НАДФН-хинон оксидоредуктазы-1, прямой индукции образования активных форм кислорода и других механизмов, что открывает новые возможности применения молекулярно-таргетных терапевтических подходов при хроническом лимфолейкозе, основанных на регуляции редокс-статуса опухолевых клеток.

**Ключевые слова:** редокс-статус, окислительный стресс, патогенез, хронический лимфолейкоз.

**Для ссылки:** Осиков М.В., Коробкин Е.А., Федосов А.А., Синеглазова А.В. Роль изменений редокс-статуса в патогенезе хронического лимфолейкоза // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.65-71. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).65-71.

## ROLE OF REDOX STATUS CHANGES IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

**OSIKOV MIKHAIL V.**, ORCID ID: 0000-0001-6487-9083, Scopus Author ID: 16040195100, Resercher ID: DWQ-4192-2022, RSCI Author ID: 156113, D. Med. Sci., Professor, Head of Pathophysiology Department, South State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Russia. 64 Vorovsky St., Head of scientific department in Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia, 454048, 70 Vorovsky St., e-mail: prof.osikov@yandex.ru

**KOROBKIN EGOR A.**, ORCID ID: 0000-0001-7241-1325, Resercher ID: HZK-1427-2023, RSCI AuthorID: 1193419, Assistant Professor of Pathophysiology Department, South State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Russia. 64 Vorovsky St., Hematologist in Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia, 454048, 70

Vorovsky St., e-mail: doktore77@yandex.ru

**FEDOSOV ALEKSEY A.**, ORCID ID: 0000-0003-2224-5175, RSCI Author ID: 649871, C. Med. Sci., Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, e-mail: fedosov.76@mail.ru

**SINEGLAZOVA ALBINA V.**, ORCID ID: 0000-0002-7951-0040; Scopus Author ID: 55001894700, RSCI Author ID: 629346, D. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: sineglazovaav@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Chronic lymphocytic leukemia is a hemoblastosis of CD5+ B lymphocytes characterized by lymphocytosis and damages to lymphatic organs and occurring in the older age group. Its etiology and pathogenesis have not been fully understood as of today. Oxidative stress is an important factor in the regulating the hemostasis of hemopoietic stem cells and in activating intracellular survival signaling pathways in chronic lymphocytic leukemia cells. **Aim.** This study is aimed at analyzing the current data on the role of redox status changes in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. **Materials and Methods.** We reviewed relevant studies published in 2018-2023 and research articles collected in scientific electronic bibliographic databases PubMed and Social Sciences Citation Index, dealing with the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the role of free-radical oxidation processes in it. **Results and Discussion.** In chronic lymphocytic leukemia, oxidative stress with a systemic excess of reactive oxygen species, an imbalance in the effectiveness of antioxidant defense is caused mainly by activation of oxidative phosphorylation in mitochondria, low levels of NADPH-oxidase type 2, increased expression of hemoxygenase-1, glutathione peroxidase and glutathione recycling enzymes, superoxide dismutase-2, thioredoxins, and decreased expression of catalase. Oxidative stress subsequences in the chronic lymphocytic leukemia cells include the activation of transcription factors related to erythroid nuclear factor, nuclear kappa B factor, and FOXO family transcription factors. One of the mechanisms of resistance to drug therapy and oxidative stress of chronic lymphocytic leukemia cells is the intracellular signaling pathway dependent on erythroid nuclear factor-2, due to the activation of expression in cells of superoxide dismutase-2, catalase, glutathione peroxidase, peroxiredoxin-3 and -5, heme oxygenase-1, thioredoxin-1 and -2, reduced glutathione, natural killer cell activity, which is associated with lifespan, chemotaxis, proliferation and survival. FOXO family proteins are believed to suppress carcinogenesis. FOXO3a increases the expression of superoxide dismutase-2, catalase, glutathione peroxidase, peroxiredoxin-3 and -5, and the activity of natural killer cells, which promotes the survival of tumor cells. **Conclusion.** The development of new targeted pharmacological agents that are capable of accumulating reactive oxygen species and reducing antioxidant protection due to the degradation of erythroid nuclear factor-2 and activation of NADPH-quinone oxidoreductase-1 is underway, which modernizes the therapy of chronic lymphocytic leukemia.

**Keywords:** redox status, oxidative stress, pathogenesis, chronic lymphocytic leukemia.

**For reference:** Osikov MV, Korobkin EA, Fedosov AA, Sineglazova AV. Role of redox status changes in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 65-71.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).65-71.

**Введение.** Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — это В-клеточная опухоль, возникающая в результате разрастания одного CD5+ В-лимфоцита, проявляется значительным лимфоцитозом ( $\geq 5 \times 10^9$ /л моноклональных В-лимфоцитов), поражением лимфатических узлов, селезенки, костного мозга. Клинические последствия такого клонального роста разнообразны: некоторые пациенты умирают в течение 2-3 лет после постановки диагноза, другие живут десятилетиями, что обусловлено факторами, присущими лейкоэмической В-клетке (генетические и эпигенетические изменения) и факторами, внешними по отношению к лейкоэмической клетке (активация сигнальных путей в тканевом микроокружении) [1]. В РФ заболеваемость ХЛЛ в 2017 г. составила 2,95 случая, в 2018 г. — 2,94 на 100 тыс. человек, медиана возраста на момент установления диагноза — 68 лет [2].

Этиология и патогенез ХЛЛ остаются недостаточными изученными. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили, что для возникновения ХЛЛ имеют значение около 45 локусов: в активных промоторах или энхансерах, модифицирующих сайты связывания факторов транскрипции (FOX, NFAT и TCF/LEF) и экспрессию более 30 генов [3]. Мета-анализ GWAS выявил 31 однонуклеотидный полиморфизм (SNP), связанный с риском ХЛЛ. Сильные

ассоциации обнаружены для SNP, расположенных в локусе GRAMD1B (11q24.1) (транспортер, опосредующий неvesикулярный транспорт холестерина), IRF8 (фактор транскрипции, регулирующий опосредованную BAFF активацию, выживаемость В-клеток) и др. В патогенезе ХЛЛ имеют значение повреждение ДНК, изменения генома, процессинга РНК и рибосом, клеточного цикла и регулируемой клеточной гибели, внутриклеточных сигнальных путей, включая BCR, Vcl-2, NOTCH1, NF-кВ и др. [4]. Начальные онкогенные события происходят уже на уровне гемопоэтических стволовых клеток человека, которые в ходе многоступенчатого канцерогенеза дают начало клону клеток ХЛЛ. Одним из факторов, вызывающим активацию внутриклеточных сигнальных путей выживания при ХЛЛ, как и при других лейкозах, является окислительный стресс — изменение клеточной среды под влиянием патологических факторов вследствие дисбаланса между системами генерации активных форм кислорода (АФК) и азота и системами антиоксидантной защиты [5]. Сведения о конкретных механизмах развития окислительного стресса, его участия в патогенезе ХЛЛ зачастую противоречивы и не систематизированы, а разработка и обоснование с патогенетических позиций применения фармакологических агентов, влияющих на редокс-статус в клетках ХЛЛ, может быть востребовано в клинических условиях.

**Цель исследования** – провести анализ современных данных о роли изменений процессов свободно-радикального окисления в механизмах возникновения, развития, прогрессирования хронического лимфолейкоза в источниках литературы, индексируемых в РИНЦ, Pubmed, Medline, преимущественно с 2018 по 2023 гг.

**Материалы и методы:** Проведен обзор опубликованных актуальных данных, в источниках литературы, индексируемых в РИНЦ, Pubmed, Medline, преимущественно с 2018 по 2023 гг., о роли изменений процессов свободно-радикального окисления в механизмах возникновения, развития, прогрессирования хронического лимфолейкоза.

**Результаты и их обсуждение.** Последние исследования показали, что изменения редокс-статуса могут участвовать в возникновении, способствовать развитию, тесно связаны с лечением и прогнозом лейкемии. АФК и окислительный стресс совместно с фосфорилированием белков поддерживают злокачественный фенотип клеток при ХЛЛ [6]. АФК включают кислородсодержащие радикалы,

такие как супероксиданион ( $O_2^{\bullet-}$ ), гидроксильный ( $OH^{\bullet}$ ), гидропероксильный радикал ( $OOH^{\bullet}$ ), а также нерадикальные формы, такие как перекись водорода и синглетный кислород. Реактогенными являются и активные формы азота: оксид азота ( $NO^{\bullet}$ ) и пероксинитрит ( $ONOO^-$ ). Основные продуценты АФК и ферменты антиокислительной защиты достаточно хорошо изучены (рис. 1). Большая часть АФК производится ферментами митохондриальной дыхательной цепи, комплексом NADPH-оксидазы, ферментами эндоплазматической сети и пероксисом. Ферментные антиоксидантные системы включают супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатионпероксидазу (ГПО) и сопряженные с ней глутатионредуктазу, глутатион-S-трансферазу, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, а также гемоксигеназу-1 (HO-1), тиоредоксины, тиоредоксинредуктазу и др. [7]. Субстратом для СОД выступает  $O_2^{\bullet-}$  и она представлена в виде трех изоформ: внутриклеточной СОД-1, или Cu/Zn-СОД, митохондриальной СОД-2, или Mn-СОД, а также СОД-3, или экстрацеллюлярной.

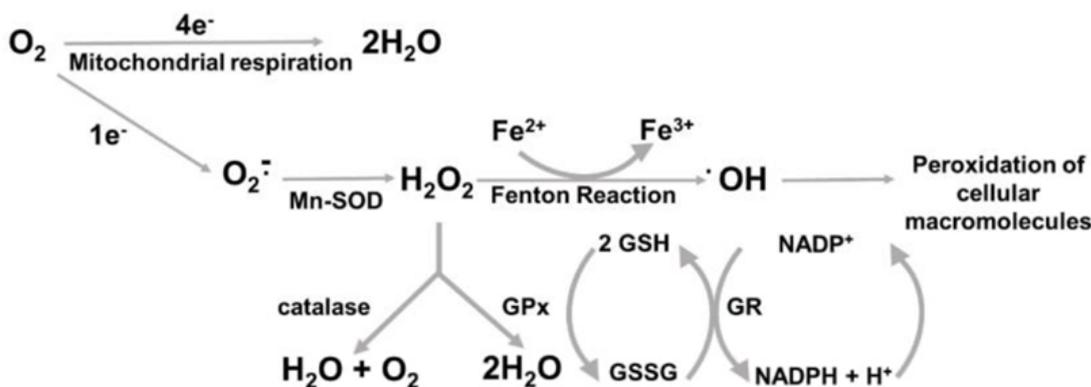


Рис. 1. Основные источники АФК и ферменты АОЗ. По [6].  
Fig. 1. Main sources of ROS and AOP enzymes. According to [6].

АФК, образующиеся в результате метаболизма и обычно считающиеся патогенными из-за их реактивности по отношению к белкам, липидам и ДНК, в настоящее время рассматриваются в качестве важнейших факторов клеточной сигнализации и метаболизма в физиологических и патологических условиях [8]. АФК участвуют в выживании, пролиферации, гибели клеток, тем самым поддерживая внутриклеточный гомеостаз. При окислительном стрессе происходит активация транскрипционных факторов, включая NF-κB, ядерный дыхательный фактор-1 (Nrf-1), Nrf-2 (фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором), протеин-1 (AP-1), p53, гипоксия-индуцируемый фактор-1α (HIF-1α), γ-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR-γ), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), митоген-активированную протеинкиназу (МАРК), трансдуктор сигнала и активатора транскрипции-3 (STAT-3), STAT-5 и др. Активация связанных с окислительным стрессом транскрипционных факторов может влиять на экспрессию более 500 различных генов, включая факторы роста, их сиг-

нальные пути, воспалительные цитокины, хемокины, регуляторы клеточного цикла, противовоспалительные молекулы и т.д.

Окислительный стресс является важным фактором регуляции гомеостаза гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Принято считать, что ГСК очень чувствительны к изменениям уровня АФК, поскольку их жизнедеятельность протекает в отличие от других клеток организма в закрытой среде с низким окислительным потенциалом [9]. Концентрация АФК определяет их эффекты на ГСК: низкие уровни АФК поддерживают ГСК в фазе покоя за счет регуляции активности молекул адгезии в гемопоэтической микросреде; умеренные концентрации АФК активируют пролиферацию ГСК за счет регуляции активности компонентов клеточного цикла; высокие уровни АФК повреждают белки, нуклеопротеины, липиды, нарушают метаболический статус, ускоряют старение и индуцируют гибель ГСК [9]. Избыточная генерация АФК в опухолевых клетках лежит в основе опухолевой прогрессии, может повреждать структуру и нарушать функцию практиче-

ски всех биомолекул [10]. В связи с последним фактом, в опухолевых клетках повышено содержание антиоксидантных ферментов для защиты от повреждающего действия АФК [11]. Роль окислительного стресса в канцерогенезе включает регуляцию сигнальных путей пролиферации и апоптоза и как следствие выживания и избыточного накопления опухолевых клеток; участие в индукции и поддержании хронического воспалительного процесса, воспалительной микросреды опухоли и локальной и системной иммуносупрессии; обеспечение межклеточной и внутриклеточной коммуникации продуктами окислительного стресса; повышение генетической нестабильности путем разрушения ДНК и гистонов и др. факторы [12,13].

При ХЛЛ зафиксирован окислительный стресс с системным избытком АФК, дисбалансом антиоксидантов и эффективности антиоксидантной защиты [11]. Особенности генерации АФК в клетках ХЛЛ является низкий уровень НАДФН-оксидазы 2 типа, в частности ее каталитической субъединицы *gp91phox*, а основными источниками АФК выступают митохондрии с высоким уровнем окислительного фосфорилирования [14]. Избыточное окислительное фосфорилирование в митохондриях в условиях метаболической перестройки с угнетением гликолиза (в отличие от большинства злокачественных клеток) рассматривается как важнейший процесс выживания и самообновления клеток ХЛЛ [15]. Данные об активности антиоксидантных факторов в клетках ХЛЛ являются неоднозначными, но большинство авторов констатируют повышение экспрессии гемоксигеназы-1, ферментов, обеспечивающих биосинтез и рециркуляцию глутатиона, СОД-2, ферментов системы тиоредоксина и снижение экспрессии каталазы [16]. Повышение экспрессии антиоксидантного фермента гемоксигеназы-1 способствует митохондриогенезу, приводит к активации дыхания и генерации АФК в митохондриях, создавая таким образом порочный круг. Другой митохондриальный путь, связанный с генерацией АФК при ХЛЛ, – это метаболизм жирных кислот. STAT3 повышает уровень липопротеиновой липазы, нарушая метаболизм жирных кислот в клетках ХЛЛ, а затем производство АФК в митохондриях [16].

Изменение активности компонентов антиоксидантной защиты в клетках ХЛЛ происходит, как следствие активации транскрипционных факторов, включая Nrf-2, NF-κB, FOXO, Nrf-2 – ключевой фактор транскрипции, состоящий из семи консервативных доменов, который в ответ на окислительный стресс вызывает экспрессию ряда белков, участвующих в антиоксидантной защите [17]. Nrf-2-зависимый стресс-реактивный внутриклеточный путь сигнализации активирует в клетках ХЛЛ экспрессию генов HO-1, каталазы, ГПО и СОД, преобразует активность антиоксидантной защиты за счёт окислительного стресса и фосфорилирования [18]. При ХЛЛ и многих других опухолях наблюдается гиперэкспрессия Nrf-2, что является одним из механизмов устойчивости опухолевых клеток к окис-

лительному стрессу и противоопухолевой терапии, а применение агентов, блокирующих Nrf-2-зависимую сигнализацию, оказывает цитотоксическое действие [18]. В частности, активация Nrf-2 в ответ на генерацию АФК в митохондриях увеличивает синтез восстановленного глутатиона, гемоксигеназы-1 и биогенез митохондрий, поврежденных при окислительном стрессе, восстанавливая таким образом энергетический метаболизм [19].

Экспрессия Nrf-2 в норме регулируется не только редокс-статусом клетки, но и посттрансляционными модификациями, включая фосфорилирование, белок-белковые взаимодействия, эффекты микроРНК [20]. Связь Nrf-2 с адаптерным белком Keap1 обеспечивает протеасомную деградацию Nrf-2 путем взаимодействия с лигазой Cullin3 (Cul3), запуск транскрипции генов антиоксидантной защиты обеспечивает свободная от Keap1 Nrf-2 пути взаимодействия с областью генома ARE (элементы антиоксидантного ответа) [21]. Keap1 подвергается конформации и высвобождает Nrf-2 при окислительном стрессе за счет взаимодействия АФК с цистеиновыми остатками. Протеины p21 и p62 напрямую взаимодействуют с Keap1 и освобождают Nrf-2 [22]. Фосфорилирование отдельных доменов Nrf-2 протеинкиназами (PKC, киназу-3-гликогенсинтазы (GSK3), AMP-киназу, циклин-зависимую киназу 5 (CDK5) и др.) вызывает диссоциацию комплекса Nrf-2/ Keap1. При ХЛЛ гиперактивация Nrf-2 во многом обусловлена изменением активности PKC и GSK3, причем, первая киназа влияет по принципу положительной обратной связи, вызывая диссоциацию комплекса Nrf-2/ Keap1, а вторая – отрицательной, способствуя взаимодействию с лигазой Cullin3, что приводит к KEAP1-независимой протеасомной деградации Nrf2 [17,23,24]. Вышеперечисленное позволяет рассматривать PKC и GSK3 как потенциальные терапевтические мишени при ХЛЛ, регулирующие транскрипционную активность генов антиоксидантной защиты при окислительном стрессе.

NF-κB – плейотропный транскрипционный фактор, связанный с воспалением, иммунным ответом, ростом и выживанием клеток, апоптозом и канцерогенезом, в т.ч. повышающий экспрессию генов СОД-2, гемоксигеназы-1, тиоредоксин-1 и тиоредоксин-2 [6]. В опухолевых клетках при ХЛЛ экспрессия и активность NF-κB всегда повышены, что обеспечивает их выживаемость и пролиферацию [25]. Разновидность NF-κB1 состоит из димерного комплекса p65/p50 и участвует в канонических сигнальных внутриклеточных каскадах, NF-κB2 – из RelB/p52 и неканонических соответственно [26]. NF-κB1 связан с ингибитором NF-κB (IκBα), который при активации димера p65/p50 в условиях воздействия на клетку цитокинов, лигандов TLR, BCR и Т-клеточных рецепторов подвергается фосфорилированию и убиквитин-зависимой деградации. Неканонический путь с участием NF-κB2 опосредован лимфотоксин-рецептором-β (LTβR), CD40 и рецептором В-клеточного фактора (BAFF-R), запускается фосфорилированием и активацией киназы IκB и p100

– предшественника p53. Окислительный стресс в дополнение к фосфорилированию является фактором регуляции активности NF-κB и зависимых внутриклеточных сигнальных путей при канцерогенезе [27]. АФК напрямую окисляют остатки цистеина Cys62 в p53, препятствуя ее связи с ДНК, или опосредованно через комплекс киназы IκB (IKK). В зависимости от концентрации АФК активность IKK может снижаться или повышаться за счет окисления Cys179 при избытке АФК или Cys54 и Cys347 соответственно. Кроме того, активация NF-κB АФК может быть опосредована фосфорилированием без протеасомной деградации IκBα.

Полагают, что аномальная активация канонического и неканонического путей активации NF-κB с соответствующими транскрипционными факторами имеют значение в возникновении опухолей из В-клеток [28]. При ХЛЛ повышение активности генов-мишеней NF-κB, обусловленных как канонической, так и не канонической активацией NF-κB, ассоциировано с длительностью жизни, пролиферацией, хемотаксисом и лекарственной устойчивостью клеток ХЛЛ [25]. Активация NF-κB при ХЛЛ опосредована Toll-подобными рецепторами (TLR), CD40, BAFF-R, антигеном созревания В-клеток (BCMA), трансмембранным активатором и интерактором циклофилина (TACI) при участии протеинкиназы Брутона и др. факторов [29]. Большинство исследований о роли NF-κB в канцерогенезе показывают его значение в экспрессии провоспалительных цитокинов и антиапоптотических молекул, кроме этого, выявлено перекрестное взаимодействие путей внутриклеточной сигнализации, зависимых от NF-κB и Nrf-2, способствуя экспрессии гемоксигеназы-1 и NADPH-хиноноксидоредуктазы [30].

Семейство белков FOXO включают четыре изоформы (FOXO1, FOXO3, FOXO4, FOXO6), участвующие в дифференцировке клеток, остановке клеточного цикла, старении и апоптозе, антиоксидантной защите [31,32]. Результаты исследований в условиях *in vitro* и *in vivo* позволяют рассматривать FOXO как опухолевые супрессоры, в т.ч. при гемобластозах [33]. При окислительном стрессе и невысокой концентрации АФК FOXO за счет посттрансляционных изменений (фосфорилирования) повышают экспрессию в клетках ферментов антиоксидантной защиты СОД-2, каталазы, глутатионпероксидазы, пероксиредоксина-3 и пероксиредоксина-5 [34]. Избыточное содержание АФК в клетке нарушает функцию FOXO и подавляет ее транскрипционную активность. Ацетилирование FOXO при окислительном стрессе по остаткам лизина, а также убиквитинирование ослабляет связывание FOXO с ДНК. Кроме этого, противоопухолевая активность FOXO реализуется за счет подавления лиганда контрольной точки гибели-1 (PD-L1) и активации NK-клеток [35]. Активность белков семейства FOXO снижена при многих злокачественных опухолях, при ХЛЛ это особенно отмечено для FOXO3a, что существенно повышает выживаемость клеток ХЛЛ [36]. Несмотря на ингибирование FOXO3a в клетках ХЛЛ содержание в них СОД-2 не снижает-

ся, а даже выше, чем в нормальных В-лимфоцитах, что связано с активацией других транскрипционных факторов. При этом, активность каталазы в клетках ХЛЛ существенно снижена и определяет высокую концентрацию перекиси водорода, что может иметь значение в активации сигнальных путей выживания опухолевых клеток при ХЛЛ, например PI3K/AKT/mTOR [37].

Установленная патогенетическая роль окислительного стресса при ХЛЛ ставит вопрос о возможности применения молекулярно-таргетной терапии, ориентированной на АФК. В настоящее время позиция повсеместного, в том числе при злокачественных опухолях, применения антиоксидантов утратила свое значение, более того неконтрольное применение витаминов С и Е, β-каротина и селена, N-ацетилцистеина и др. может иметь даже пагубные последствия для организма [38,39,40]. Полагают, что применение антиоксидантов ограничивает регуляторную роль АФК в клеточных процессах, зачастую поддерживая канцерогенез или предотвращая гибель опухолевых клеток [41,42]. В тоже время, в опухолевых клетках, как одно из проявлений аллостаза, наблюдается изменение редокс-статуса, обеспечивающее жизнедеятельность опухолевых клеток, их безудержный рост, пролиферацию, отмену апоптоза, устойчивость к противоопухолевой терапии эндогенным факторам противоопухолевой защиты, эволюцию злокачественной опухоли в целом [43,44]. В связи с этим, в настоящее время внимание сосредоточено на новых фармакологических агентах, способных вызвать накопление АФК в опухолевых клетках и истощение в них резервов системы антиоксидантной защиты. В частности, внимания заслуживают агенты (брусатол, галофугинон, K67), вызывающие деградацию Nrf-2, тем самым повышая чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии [43,44]. Противоопухолевый препарат митомицин С, применяемый в клинических условиях, использует NRF2-зависимые клеточные продукты для повышения своей биоактивности [45].

При ХЛЛ возможно применение нескольких соединений, способных вызывать гибель опухолевых клеток, подавляя антиоксидантную защиту за счет избыточного накопления АФК, истощения антиоксидантных ферментов. В частности, эллаговая кислота, а также митохондриотропный агент акадетин, индуцирующий образование АФК, 2-метоксиэстрадиол и β-фенилэтилизотиоцианат, ингибирующие СОД и снижающие уровень восстановленного глутатиона соответственно [46]. Представляют интерес при ХЛЛ производные оридонина, которые действуют как прооксиданты при активации НАДФН-хиноноксидоредуктазы-1 [30]. Ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб в настоящее время используется при лечении ХЛЛ, вызывает выработку АФК механизмами, которые еще полностью не изучены, что приводит к ингибированию фосфатаз, включая регуляторы сигнализации В-клеточных рецепторов SHP-1 и SHIP1. Венетоклак вызывает диссоциацию комплекса Nrf-2/Keap-1, убиквитинирование и протеасомную деградацию Nrf-2, что способствует

срыву антиоксидантной защиты клеток ХЛЛ и др. гемобластозов [47].

**Заключение.** Таким образом, окислительный стресс является важным фактором регуляции гомеостаза гемопоэтических стволовых клеток, активации внутриклеточных сигнальных путей и при ХЛЛ выступает в роли нового ключевого механизма, поддерживающего выживание и пролиферацию опухолевых В-клеток. Проведенный анализ литературных источников позволил выявить новые данные о механизмах окислительного стресса, особенностях избыточной генерации АФК и дисбалансе факторов антиоксидантной защиты в клетках ХЛЛ в отличие от других опухолей: преимущественную активацию окислительного фосфорилирования в митохондриях, низкий уровень НАДФН-оксидазы 2 типа, повышение экспрессии гемоксигеназы-1, глутатионпероксидазы и ферментов рециркуляции глутатиона, супероксиддисмутазы-2, тиоредоксин и снижение экспрессии каталазы. Впервые обобщены данные о последствиях окислительного стресса в клетках ХЛЛ, включающих активацию транскрипционных факторов Nrf-2, NF-κB, FOXO. Nrf-2-зависимый стресс-реактивный внутриклеточный путь сигнализации активирует в клетках ХЛЛ экспрессию генов гемоксигеназы-1, каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, восстановленного глутатиона, что является одним из механизмов устойчивости опухолевых клеток к окислительному стрессу и противоопухолевой терапии, восстановления энергетического метаболизма. NF-κB повышает экспрессию в клетках ХЛЛ супероксиддисмутазы-2, гемоксигеназы-1, тиоредоксина-1 и -2, что обеспечивает их выживаемость и пролиферацию, ассоциировано с длительностью жизни, хемотаксисом и лекарственной устойчивостью клеток ХЛЛ. Семейство белков FOXO рассматривают, как опухолевые супрессоры, повышающих экспрессию в клетках супероксиддисмутазы-2, каталазы, глутатионпероксидазы, пероксиредоксина-3 и -5, активность НК-клеток. При ХЛЛ снижена активность FOXO3a, что существенно повышает выживаемость клеток. Представленные сведения об участии окислительного стресса в регуляции активности транскрипционных факторов при ХЛЛ являются предпосылкой проведения исследований для более точного определения роли окислительного стресса в патогенезе ХЛЛ. В связи с данными об изменении редокс-статуса разрабатываются фармакологические агенты, способные вызвать накопление АФК и истощать резервы антиоксидантной защиты в опухолевых клетках за счет деградации Nrf-2, активации НАДФН-хинон оксидоредуктазы-1, прямой индукции образования АФК и др. механизмов, что открывает новые возможности применения молекулярно-таргетных терапевтических подходов при ХЛЛ, основанных на регуляции редокс-статуса опухолевых клеток.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chiorazzi N, Chen SS, Rai KR. Chronic Lymphocytic Leukemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021 Feb 1;11(2):a035220. DOI: 10.1101/cshperspect.a035220
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) // М-во здравоохранения Российской Федерации, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». – Москва: Коллектив авторов, 2021. – 252 с. [Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'); MNIOL im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIС radiologii» [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality); National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moskva: Kollektiv avtorov [Moscow: Collective authors]. 2021; 252 p.(In Russ.)].
3. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. Haematologica. 2020 Sep 1;105(9):2205-2217. DOI: 10.3324/haematol.2019.236000
4. Kikushige Y. Pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia and human B1 cell development. Int J Hematol. 2020 May;111(5):634-641. DOI: 10.1007/s12185-019-02788-7
5. D'Arena G, Seneca E, Migliaccio I, et al. Oxidative stress in chronic lymphocytic leukemia: still a matter of debate. Leuk Lymphoma. 2019 Apr;60(4):867-875. DOI: 10.1080/10428194.2018.1509317
6. Pagano MA, Frezzato F, Visentin A, et al. Protein Phosphorylation and Redox Status: An as Yet Elusive Dyad in Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancers (Basel). 2022 Oct 6;14(19):4881. DOI: 10.3390/cancers14194881
7. Ryter SW. Heme Oxygenase-1: An Anti-Inflammatory Effector in Cardiovascular, Lung, and Related Metabolic Disorders. Antioxidants (Basel). 2022 Mar 15;11(3):555. DOI: 10.3390/antiox11030555
8. Rampon C, Vriz S. Hydrogen Peroxide Signaling in Physiology and Pathology. Antioxidants (Basel). 2023 Mar 7;12(3):661. DOI: 10.3390/antiox12030661
9. Romo-González M, Ijurko C, Hernández-Hernández Á. Reactive Oxygen Species and Metabolism in Leukemia: A Dangerous Liaison. Front Immunol. 2022 Jun 9;13:889875. DOI: 10.3389/fimmu.2022.889875
10. Cheung EC, Vousden KH. The role of ROS in tumour development and progression. Nat Rev Cancer. 2022 May;22(5):280-297. DOI: 10.1038/s41568-021-00435-0
11. Tang Y, Zhang Z, Chen Y, et al. Metabolic Adaptation-Mediated Cancer Survival and Progression in Oxidative Stress. Antioxidants (Basel). 2022 Jul 5;11(7):1324. DOI: 10.3390/antiox11071324
12. Wen Y, Zhu Y, Zhang C, et al. Chronic inflammation, cancer development and immunotherapy. Front Pharmacol. 2022 Oct 14;13:1040163. DOI: 10.3389/fphar.2022.1040163
13. Akhiani AA, Martner A. Role of Phosphoinositide 3-Kinase in Regulation of NOX-Derived Reactive Oxygen Species in Cancer. Antioxidants (Basel). 2022 Dec 28;12(1):67. DOI: 10.3390/antiox12010067
14. Darwiche W, Gomila C, Ouled-Haddou H, et al. Ascorbic acid (vitamin C) synergistically enhances the therapeutic

- effect of targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020 Oct 28;39(1):228. DOI: 10.1186/s13046-020-01738-0
15. Stergiou IE, Kapsogeorgou EK. Autophagy and Metabolism in Normal and Malignant Hematopoiesis. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 9;22(16):8540. DOI: 10.3390/ijms22168540
  16. Kiening M, Lange N. A Recap of Heme Metabolism towards Understanding Protoporphyrin IX Selectivity in Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 19;23(14):7974. DOI: 10.3390/ijms23147974
  17. Lin DW, Hsu YC, Chang CC, et al. Insights into the Molecular Mechanisms of NRF2 in Kidney Injury and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 23;24(7):6053. DOI: 10.3390/ijms24076053
  18. Wang R, Liang L, Matsumoto M, et al. Reactive Oxygen Species and NRF2 Signaling, Friends or Foes in Cancer? *Biomolecules.* 2023 Feb 11;13(2):353. DOI: 10.3390/biom13020353
  19. Zhang Y, Mao H, Li Y, et al.  $\beta$ -Cryptoxanthin Maintains Mitochondrial Function by Promoting NRF2 Nuclear Translocation to Inhibit Oxidative Stress-Induced Senescence in HK-2 Cells. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 14;24(4):3851. DOI: 10.3390/ijms24043851
  20. Padmavathi G, Ramkumar KM. MicroRNA mediated regulation of the major redox homeostasis switch, Nrf2, and its impact on oxidative stress-induced ischemic/reperfusion injury. *Arch Biochem Biophys.* 2021 Feb 15;698:108725. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108725
  21. Wang Y, Liao J, Luo Y, et al. Berberine Alleviates Doxorubicin-Induced Myocardial Injury and Fibrosis by Eliminating Oxidative Stress and Mitochondrial Damage via Promoting Nrf-2 Pathway Activation. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 7;24(4):3257. DOI: 10.3390/ijms24043257
  22. McCord JM, Gao B, Hybertson BM. The Complex Genetic and Epigenetic Regulation of the Nrf2 Pathways: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2023 Feb 3;12(2):366. DOI: 10.3390/antiox12020366
  23. Nasimian A, Al Ashiri L, Ahmed M, et al. A Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Sensitivity Prediction Model Identifies AXL Dependency in Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 14;24(4):3830. DOI: 10.3390/ijms24043830
  24. Martelli AM, Paganelli F, Evangelisti C, et al. Pathobiology and Therapeutic Relevance of GSK-3 in Chronic Hematological Malignancies. *Cells.* 2022 May 31;11(11):1812. DOI: 10.3390/cells11111812
  25. Catapano R, Sepe L, Toscano E, et al. Biological relevance of ZNF224 expression in chronic lymphocytic leukemia and its implication IN NF- $\kappa$ B pathway regulation. *Front Mol Biosci.* 2022 Nov 9;9:1010984. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1010984
  26. Rastogi S, Aldosary S, Saeedan AS, et al. NF- $\kappa$ B mediated regulation of tumor cell proliferation in hypoxic microenvironment. *Front Pharmacol.* 2023 Feb 20;14:1108915. DOI: 10.3389/fphar.2023.1108915
  27. Deka K, Li Y. Transcriptional Regulation during Aberrant Activation of NF- $\kappa$ B Signalling in Cancer. *Cells.* 2023 Mar 2;12(5):788. DOI: 10.3390/cells12050788
  28. Pasqualucci L, Klein U. NF- $\kappa$ B Mutations in Germinal Center B-Cell Lymphomas: Relation to NF- $\kappa$ B Function in Normal B Cells. *Biomedicines.* 2022 Oct 1;10(10):2450. DOI: 10.3390/biomedicines10102450
  29. Guo Y, Pei H, Lu B, et al. Aberrantly expressed Wnt5a in nurse-like cells drives resistance to Venetoclax in chronic lymphocytic leukemia. *Cell Death Discov.* 2022 Feb 24;8(1):82. DOI: 10.1038/s41420-022-00884-y
  30. Sanchez-Lopez E, Ghia EM, Antonucci L, et al. NF- $\kappa$ B-p62-NRF2 survival signaling is associated with high ROR1 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Cell Death Differ.* 2020 Jul;27(7):2206-2216. DOI: 10.1038/s41418-020-0496-1
  31. Gui T, Burgering BMT. FOXOs: masters of the equilibrium. *FEBS J.* 2022 Dec;289(24):7918-7939. DOI: 10.1111/febs.16221
  32. Donlon TA, Morris BJ, Masaki KH, et al. FOXO3, a Resilience Gene: Impact on Lifespan, Healthspan, and Deathspan. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022 Aug 12;77(8):1479-1484. DOI: 10.1093/gerona/glac132
  33. Manoharan S, Vedagiri H, Perumal E. Potent FOXO3a Activators from Biologically Active Compound Library for Cancer Therapeutics: An in silico Approach. *Appl Biochem Biotechnol.* 2023 Apr 5. DOI: 10.1007/s12010-023-04470-5
  34. Bernardo VS, Torres FF, da Silva DGH. FoxO3 and oxidative stress: a multifaceted role in cellular adaptation. *J Mol Med (Berl).* 2023 Feb;101(1-2):83-99. DOI: 10.1007/s00109-022-02281-5
  35. Chung YM, Tsai WB, Khan PP, et al. FOXO3-dependent suppression of PD-L1 promotes anticancer immune responses via activation of natural killer cells. *Am J Cancer Res.* 2022 Mar 15;12(3):1241-1263.
  36. Liu Y, Ao X, Jia Y, et al. The FOXO family of transcription factors: key molecular players in gastric cancer. *J Mol Med (Berl).* 2022 Jul;100(7):997-1015. DOI: 10.1007/s00109-022-02219-x
  37. Maiti GP, Sinha S, Mahmud H, et al. SIRT3 overexpression and epigenetic silencing of catalase regulate ROS accumulation in CLL cells activating AXL signaling axis. *Blood Cancer J.* 2021 May 17;11(5):93. DOI: 10.1038/s41408-021-00484-6
  38. Marino P, Pepe G, Basilicata MG, et al. Potential Role of Natural Antioxidant Products in Oncological Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023 Mar 12;12(3):704. DOI: 10.3390/antiox12030704
  39. Kashif M, Yao H, Schmidt S, et al. ROS-lowering doses of vitamins C and A accelerate malignant melanoma metastasis. *Redox Biol.* 2023 Apr;60:102619. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102619
  40. Didier AJ, Stiene J, Fang L, et al. Antioxidant and Anti-Tumor Effects of Dietary Vitamins A, C, and E. *Antioxidants (Basel).* 2023 Mar 3;12(3):632. DOI: 10.3390/antiox12030632
  41. Loreto Palacio P, Godoy JR, Aktas O, Hanschmann EM. Changing Perspectives from Oxidative Stress to Redox Signaling-Extracellular Redox Control in Translational Medicine. *Antioxidants (Basel).* 2022 Jun 16;11(6):1181. DOI: 10.3390/antiox11061181
  42. Szanto I. NADPH Oxidase 4 (NOX4) in Cancer: Linking Redox Signals to Oncogenic Metabolic Adaptation. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 28;23(5):2702. DOI: 10.3390/ijms23052702
  43. Baird L, Kensler TW, Yamamoto M. Novel NRF2-activated cancer treatments utilizing synthetic lethality. *IUBMB Life.* 2022 Dec;74(12):1209-1231. DOI: 10.1002/iub.2680
  44. Crisman E, Duarte P, Dauden E, et al. KEAP1-NRF2 protein-protein interaction inhibitors: Design, pharmacological properties and therapeutic potential. *Med Res Rev.* 2023 Jan;43(1):237-287. DOI: 10.1002/med.21925
  45. Baird L, Yamamoto M. NRF2-Dependent Bioactivation of Mitomycin C as a Novel Strategy To Target KEAP1-NRF2 Pathway Activation in Human Cancer. *Mol Cell Biol.* 2021 Jan 25;41(2):e00473-20. DOI: 10.1128/MCB.00473-20
  46. Salimi A, Baghal E, Ghobadi H, et al. Mitochondrial, lysosomal and DNA damages induced by acrylamide attenuate by ellagic acid in human lymphocyte. *PLoS One.* 2021 Feb 26;16(2):e0247776. DOI: 10.1371/journal.pone.0247776
  47. Hu X, Li L, Nkwocha J, et al. Synergistic Interactions between the Hypomethylating Agent Thio-Deoxycytidine and Venetoclax in Myelodysplastic Syndrome Cells. *Hematol Rep.* 2023 Feb 2;15(1):91-100. DOI: 10.3390/hematolrep15010010

## РЕКОНСТРУКЦИЯ ПОПЕРЕЧНОЙ ЗАПЯСТНОЙ СВЯЗКИ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**ПАНКРАТОВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ**, ORCID: 0000-0002-6031-4824; к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, Россия, Самарская область, город Самара, проспект Карла Маркса, дом 165б, e-mail: pas76@mail.ru

**КНЯЗЕВ НИКИТА АЛЕКСЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1770-965X; ассистент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, Россия, Самарская область, город Самара, проспект Карла Маркса, дом 165б, e-mail: n.knyazev.bass@gmail.com

**КЛЮЧНИКОВ АЛЕКСЕЙ СЕРГЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0009-0009-5320-5142; клинический ординатор кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, Россия, Самарская область, город Самара, проспект Карла Маркса, дом 165б, e-mail: zif1111111@yandex.ru

**ПОТАПОВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ**, ORCID ID: 0009-0000-4681-8199; студент Института клинической медицины, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, Россия, Самарская область, город Самара, ул. Чапаевская, дом 89, e-mail: alex-p278@rambler.ru

**ОПЕНЧЕНКО КРИСТИНА АНДРЕЕВНА**, ORCID ID: 0009-0000-0287-6223; студент Института клинической медицины, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, Россия, Самарская область, город Самара, ул. Чапаевская, дом 89, e-mail: openchenkokristina@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Синдром запястного канала — сдавление срединного нерва в области запястья, часто встречающаяся в медицинской практике компрессионная невропатия верхних конечностей. Наиболее эффективным считают хирургическое лечение заболевания, в ходе которого применяют либо самый распространённый способ с рассечением поперечной запястной связки без последующего сшивания, либо способ с её реконструкцией. Изучение результативности вариантов реконструкции поперечной запястной связки помогает в поиске возможностей совершенствования лечения. **Цель исследования** — на основе анализа российских и зарубежных литературных источников, содержащих информацию о ближайших и отдалённых результатах лечения пациентов с синдромом запястного канала хирургическим способом с применением реконструкции поперечной запястной связки, сравнить эффективность и безопасность различных оперативных техник. **Материалы и методы.** Научные публикации по теме за 2013-2023 годы. **Результаты и обсуждения.** Определили, что реконструкция поперечной запястной связки способствует не только увеличению объёма запястного канала, но и нормализации биомеханики движений кисти после. **Заключение.** В настоящее время однозначные данные о значительных преимуществах применения реконструкции поперечной запястной связки отсутствуют. Большая часть авторов считает эффективным применение восстановительной операции в условиях морфологически изменённого срединного нерва или запястного канала, а также особенностей анамнеза больного, которые могут требовать более раннего восстановления функционального состояния верхней конечности и трудоспособности. **Ключевые слова:** синдром запястного канала, невропатия, релиз запястного канала, реконструкция поперечной запястной связки.

**Для ссылки:** Панкратов А.С., Князев Н.А., Ключников А.С., Потапов А.Н., Опенченко К.А. Реконструкция поперечной запястной связки в лечении синдрома запястного канала. Обзор литературы // Вестник современной клинической медицины. — 2023. — Т.16, вып.5. — С.72-77. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).72-77.

## RECONSTRUCTION OF THE TRANSVERSE CARPAL LIGAMENT IN THE TREATMENT OF CARPAL TUNNEL SYNDROME. LITERATURE REVIEW

**PANKRATOV ALEKSANDR S.**, ORCID: 0000-0002-6031-4824; C. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov FGBOU VO SamSMU of the Ministry of Health of Russia, 443099, Samara region, Samara city, Karl Marx Avenue, house 165b, e-mail: pas76@mail.ru

**KNYAZEV NIKITA A.**, ORCID ID: 0000-0003-1770-965X; Assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov FGBOU VO SamSMU of the Ministry of Health of Russia, 443099, Samara region, Samara city, Karl Marx Avenue, house 165b, e-mail: n.knyazev.bass@gmail.com

**KLYUCHNIKOV ALEXEYS.**, ORCID ID: 0009-0009-5320-5142; clinical resident of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov FGBOU VO SamSMU of the Ministry of Health of Russia, 443099, Samara region, Samara city, Karl Marx Avenue, house 165b, e-mail: zif1111111@yandex.ru

**POTAPOV ALEXANDER N.**, ORCID ID: 0009-0000-4681-8199; student of the Institute of Clinical Medicine, FGBOU VO SamSMU of the Ministry of Health of Russia, 443099, Russia, Samara region, Samara, Chapaevskaya str., house 89, e-mail: alex-p278@rambler.ru

**OPENCHENKO KRISTINA A.**, ORCID ID: 0009-0000-0287-6223; student of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of Russia, 443099, Samara region, Samara, Chapaevskaya str., 89, e-mail: openchenkokristina@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Carpal tunnel syndrome is a compression of the median nerve at the wrist, a common compression neuropathy of the upper extremities in medical practice. The most effective treatment for this condition is considered to be surgical and the most common approach is either dissecting the carpal ligament without subsequent stitching or reconstructing it. A study of the efficacy of transverse carpal ligament reconstruction approaches helps in the

search for treatment improvement. **The aim** of the study is to compare the effectiveness and safety of different surgical techniques according to Russian and foreign literature sources containing information on the immediate and long-term results of treatment of patients with carpal tunnel syndrome using the transverse carpal ligament reconstruction method. **Materials and methods.** Scientific publications on the topic for 2013-2023 were studied. **Results and discussion.** It was found out that reconstruction of the transverse carpal ligament contributes not only to the increase of carpal tunnel volume, but also to normalization of biomechanics of carpal movements after the operation. **Conclusion.** Currently, there is no unequivocal evidence of significant advantages of reconstructing the transverse carpal ligament. The majority of authors consider reconstructive surgery effective in conditions of morphologically distorted median nerve or carpal tunnel as well as peculiarities of the patient history, which may require earlier restoration of the upper extremity functional state and ability to work.

**Key words:** carpal tunnel syndrome, neuropathy, carpal tunnel release, reconstruction of the transverse carpal ligament.

**For reference:** Pankratov AS, Knyazev NA, Klyuchnikov AS et al. Reconstruction of the transverse carpal ligament in the treatment of carpal tunnel syndrome. Literature review. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 72-77. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).72-77.

**Введение.** Синдром запястного канала (СЗК) является наиболее часто диагностируемой компрессионной невропатией верхних конечностей, которая без соответствующего лечения может привести к потере трудоспособности и инвалидности [1, 2, 3]. Поперечная запястная связка (ПЗС) или удерживатель сгибателей представляет собой прочную волокнистую полосу соединительной ткани, которая располагается над запястьем и является верхней границей запястного канала, туннеля, образованного костями кисти и включающего дистальную глубокую фасцию предплечья, апоневроз между мышцами тенара и гипотенара. В результате сдавления срединного нерва поперечной запястной связкой происходит компрессия и ишемия нерва, что проявляется парестезиями, гипостезией и болевым синдромом в области первого-четвертого пальцев, снижением чувствительности кисти, мышечной слабостью поверхностного сгибателя пальцев и нарушением двигательной активности вследствие атрофии мышц тенара, что приводит к нарушениям функции кисти различных степеней [4].

СЗК является самой распространенной туннельной невропатией верхней конечности [5,6].

Вопросы этиологии первичного синдрома запястного канала остаются нерешенными, что затрудняет лечение. Существуют консервативный и хирургический методы лечения. Консервативная терапия применяется преимущественно в первые 6 месяцев от начала заболевания и заключается в исключении провоцирующего фактора, ортезирование, периневральном введении глюкокортикоидов [7-9]. Эффективность консервативного способа лечения ниже хирургического. Согласно клиническим рекомендациям, М. А. Ходорковско-го, при условии неэффективности консервативного лечения в течение 4 недель целесообразно назначение оперативного [10]. Наиболее распространенным хирургическим способом является рассечение поперечной запястной связки с целью уменьшения давления на срединный нерв [11-15]. Но ряд послеоперационных осложнений, проявляющихся снижением силы хвата, болью при опоре (pillar pain), длительным восстановительным периодом, привели к поиску и разработке новых способов лечения, в том числе с применением реконструкции поперечной связки при релизе сре-

динного нерва [16,17]. Такие операции показали лучшие ближайшие и отдалённые послеоперационные результаты функционального восстановления кисти пациентов. В сравнении с эндоскопическим лечением СЗК они являются и более экономически выгодными. Внимательный анализ современных научных исследований необходим для распространения применения реконструкции поперечной запястной связки в медицинской практике.

**Цель.** На основании анализа современных научных исследований и публикаций рассмотреть эффективность применения реконструкции поперечной запястной связки и её влияние на послеоперационное функциональное восстановление кисти пациентов с синдромом запястного канала.

**Материал и методы.** В ходе настоящего обзора, был проведен анализ российских и зарубежных литературных источников за период 2013-2023 годы, содержащих информацию о применении различных методик реконструкции поперечной запястной связки при синдроме запястного канала. Поиск литературы осуществлялся в следующих базах данных: PubMed, Elibrary, Cyberleninka, по ключевым словам: «синдром запястного канала», «техника реконструкции поперечной запястной связки», «высвобождение запястного канала с реконструкцией поперечной запястной связки».

**Результаты и их обсуждение.** По данным исследований, оперативное лечение демонстрирует высокую результативность. Наиболее распространенный способ - открытая декомпрессия, описанная Н. Galloway в 1924 году. Однако, ПЗС является важной анатомической структурой для нормальной биомеханики движений кисти, поэтому для повышения эффективности лечения и профилактики пальмарной девиации сухожилий сгибателей пальцев в хирургическую технику было внесено несколько модификаций с её реконструкцией. Отклонение от естественного положения сухожилий сгибателей кисти, которое отсутствует в норме, является закономерным осложнением классической операции с рассечением ПЗС и может увеличивать сроки нормализации функционального состояния, силы хвата кисти у пациентов в период реабилитации [18]. Ещё одним наиболее частым послеоперационным осложнением является боль в руке при опоре, которая, вероятно,

связана с разделением ПЗС во время операции. Чаще всего она возникает над треугольно-треугольным суставом, возможно, из-за смещения гоаровидной кости [19-22].

Коллектив авторов во главе с M.S.Saravi проводил Z-пластику реконструктивную пластику ПЗС и назвал ее новым подходом к открытому освобождению запястного канала [18,23]. Также Li с научной группой в своём исследовании сравнили открытое высвобождение срединного нерва в запястном канале и срединный невролиз с реконструкцией ПЗС с помощью Z-пластики у 120 пациентов. 64 пациентам была выполнена простая декомпрессионная операция, а 56 - Z-удлиняющая реконструкция [24]. Результаты исследования показали значительное уменьшение боли в руке при опоре и более раннее возвращение к нормальной функции руки с помощью реконструктивной операции с Z-пластикой. Показатели силы хвата кисти наблюдали близкими к норме раньше и со средним улучшением на 18%. Исследователи пришли к выводу, что открытое высвобождение в сочетании с реконструкцией ПЗС является эффективным в среднесрочной перспективе. Через 6 месяцев после операции отмечали клиническое и статистически значимое улучшение силы хвата, уменьшение тяжести симптомов у пациентов со сложным односторонним идиопатическим СЗК после реконструктивной операции.

Zhang X. и соавторы в 2014 году удлинители связку с 6 мм до 7 мм поэтапно во время операции. В обзоре 104 пациентов 97 (93%) отмечали полное облегчение симптомов без потери силы хвата [25]. При анализе показателей пациентов после хирургического лечения с реконструкцией ПЗС отмечали статистически лучшие результаты функционального восстановления кисти, силы хвата, подтверждённые баллами по шкале Michigan Hand Outcome. Авторы пришли к выводу, что реконструкция ПЗС при СЗК обеспечивает лучшее функциональное состояние руки в сравнении с рассечением ПЗС при открытом способе и при эндоскопической операции. Функция и сила кисти у пациентов после операции с применением реконструкции ПЗС восстанавливались в течение одного-шести месяцев [26-30].

В своём исследовании R. G. Gutierrez-Monclus с соавторами выявили, что выполненная реконструкция ПЗС в отличие от открытого рассечения приводит к улучшению долгосрочного функционального статуса кисти [31]. При этом не было отмечено значительное преимущество силы хвата и облегчение симптомов при краткосрочном и среднесрочном наблюдении. Также не обнаружено различий в количестве послеоперационных осложнений и субъективного мнения пациентов о результатах [32]. Единственным объективным отличием было лучшее сгибание запястья пациентов после операции с применением реконструкции ПЗС.

Однако ряд исследований не подтверждают клиническую эффективность реконструктивной

хирургии ПЗС. В исследовании S. Wongsiri и соавторы отметили, что отсутствуют убедительные доказательства в поддержку необходимости модификаций стандартной хирургической техники открытого высвобождения ПЗС для лечения СЗК [33].

В систематическом обзоре Pourmokhtari и исследовательский коллектив пришли к выводу, что не было подтверждений того, что реконструкция ПЗС лучше классической методики, как в краткосрочном, так и в среднесрочном периоде наблюдения [34].

H. Vasiliadis с группой исследователей не только не смогли обосновать клиническую эффективность реконструкции ПЗС, но и выявили случаи, в которых частота повторения симптомов СЗК после операции была выше у пациентов после реконструктивного восстановления ПЗС [35].

В исследовании Lee и соавторы сравнили хирургический способ с реконструкцией ПЗС и с её простым рассечением, выполненных на левых и правых кистях пациентов с двусторонним СЗК [36]. Через 12 и через 26 недель после операции не было выявлено существенных различий между двумя подходами к лечению.

Коллектив авторов под руководством M. Castro-Menéndez в своём исследовании сравнили способ Z-образного удлинения ПЗС и её простое рассечение при декомпрессии срединного нерва у пациентов с СЗК [37]. В послеоперационный период оценивали силу хвата кисти, наличие болевого синдрома, клинические и функциональные показатели с помощью опросника Левина. Статистически значимых различий показателей силы хвата и наличия боли выявлено не было [38-40].

Langer с группой исследователей предложили метод удлинения ПЗС при помощи транспозиционного радиального лоскута с увеличением объема запястного канала на 44% [41]. При сравнении групп пациентов, операцию которым выполнили способами с реконструкцией ПЗС статистической разницы спустя 12 недель после операции, выявлено не было.

Hewington с соавторами имплантировали Canaletto (Франция) при реконструкции ПЗС [42]. Исследование продемонстрировало преимущество операционной реконструкции ПЗС с применением импланта перед открытой операцией без реконструкции в скорости восстановления силы хвата и восстановлении чувствительности кисти.

M. Vanhees и соавторы обнаружили, что рассечение ПЗС без восстановления целостности значительно увеличивает дистальное расстояние карпального канала на 32,9%, что приводит к внутризапястному повышению подвижности [43].

Marquardt и соавторы провели исследование методом конечных элементов и обнаружили, что кости запястья расположены ближе, когда ПЗС была пересечена [44]. Осевое смещение трехгранной кости уменьшилось сильнее, чем у крючковидной, что привело к увеличению контактного напряжения между этими костями.

J.R. Schiller с коллективом исследователей изучали биомеханические изменения запястья с помощью трехмерной компьютерной томографии и обнаружили значительное увеличение пространства между трапецией и крючковидной костью, большее вращение крючковидной кости вокруг головчатой кости, а также значительное вращение гороховидной кости в сторону от трехгранной кости после операции рассечения ПЗС без её реконструкции, что объясняет послеоперационную потерю силы хвата кисти, боли и сравнительно медленную нормализацию её функционального восстановления [45-47].

Уао и соавторы сравнили четыре способа реконструкции ПЗС и их влияние на размер запястного канала. В исследовании на трупах было обнаружено среднее увеличение объема запястного канала в диапазоне от 31% до 44% [48]. Авторы предполагают, что реконструкция ПЗС способна улучшить функциональное состояние запястья за счет значительного увеличения объема запястного канала без нарушения его стабильности [49,50]. Однако на настоящий момент не существует ни одного исследования, посвященного тесту стабильности и подвижности запястья после реконструкции ПЗС.

**Заключение.** Таким образом, результаты современных научных исследований в области хирургического лечения СЗК с применением реконструкции ПЗС неоднозначны. Ряд авторов не выявили статистически значимых различий результатов пациентов в послеоперационный период в зависимости от способа операции. Большинство авторов отметили преимущество результатов лечения пациентов с реконструкцией ПЗС. У них наблюдали более высокую скорость нормализации функционального состояния кисти в среднем к 1-3 месяцам после операции, полное исчезновение болевых симптомов через 2-3 недели после операции, в отличие от пациентов, операция которых проводилась без реконструкции ПЗС, где угасание боли фиксировали лишь через 6-8 недель. Реконструкция ПЗС не только эффективна для увеличения объема запястного канала, но также дает преимущество сохранения нормальной биомеханики движений костей запястья, сухожилий сгибателей, мышц тенара и гипотенара.

Отсутствие единых критериев отбора пациентов для выполнения сравнительного объективного анализа результатов исследования, отсутствие стандартизации оперативной техники, вариабельность протоколов послеоперационной реабилитации создают сложности объективной оценки результатов. Тема требует дальнейшего внимательного научного изучения. Дальнейшие исследования могут быть проведены относительно биомеханических тестов стабильности, поиска новых эффективных вариантов и способов хирургического лечения пациентов с СЗК.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут пол-

ную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hegmann KT, Merryweather A, Thiese MS et al. Median Nerve Symptoms, Signs, and Electrodiagnostic Abnormalities Among Working Adults. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2018; 26 (16): 576-584. DOI: 10.5435/JAAOS-D-17-00034
- Ghasemi M, Masoumi S, Ansari B et al. Determination of cut-off point of cross-sectional area of median nerve at the wrist for diagnosing carpal tunnel syndrome. *Iranian journal of neurology*. 2017; 16(4): 164-167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736220/>
- Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *Journal of the American Medical Association*. 1999; 282(2): 153-158. DOI:10.1001/jama.282.2.153
- Байтингер А.В. Синдром карпального канала: личное и публичное. - Москва: Логосфера, 2021. - С. 120. [Bajtinger AV, Sindrom karpal'nogo kanala: lichnoe i publichnoe [Carpal tunnel syndrome: private and public]. Moskva: Logosfera [Moscow: Logosphere]. 2021; 120 p. (In Russ.)].
- Shiri R. Arthritis as a risk factor for carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Scand J Rheumatol*. 2016; 45(5): 339-346. DOI: 10.3109/03009742.2015.1114141
- English JH, Gwynne-Jones DP. Incidence of Carpal Tunnel Syndrome Requiring Surgical Decompression: A 10.5-Year Review of 2,309 Patients. *J Hand Surg*. 2015; 40(12): 2427-2434. DOI: 10.1016/j.jhsa.2015.07.029
- Palmer KT, Harris EC, Coggon D. Carpal tunnel syndrome and its relation to occupation: a systematic literature review. *Occup Med (Lond)*. 2007; 57(1): 57-66. DOI: 10.1093/occmed/kql125
- Аль-Замиль М.Х., Карпальный синдром // Клиническая неврология. - 2008. - No 1. - С.41-45. [Al'-Zamil' MKH. Karpal'nyy sindrom [Carpal syndrome]. *Klinicheskaya nevrologiya [Clinical Neurology]*. 2008; 1: 41-45. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=13759213>
- Pourmemari MH, Heliovaara M, Viikari-Juntura E, Shiri R. Carpal tunnel release: Lifetime prevalence, annual incidence, and risk factors. *Muscle & nerve*. 2018; 58 (4): 497-502. DOI:10.1002/mus.26145
- Ходорковский М.А. Синдром запястного канала: все ли проблемы решены? // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. - 2018. - №2. - С. 27-33. [Hodorkovskij MA. Sindrom zapjastnogo kanala: vse li problemy resheny? [Carpal tunnel syndrome: are all the problems solved?]. *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoy hirurgii [Issues of reconstructive and plastic surgery]*. 2018; 2: 27-33. (In Russ.)]. DOI: 10.17223/1814147/65/04
- Wee AS. Carpal tunnel syndrome: a system for categorizing and grading electrophysiologic abnormalities. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2001; 41(5): 281-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11572189/>

12. Жигало А.В., Почтенко В.В., Морозов В.В. и др. Новая малоинвазивная методика лечения больных с синдромом запястного канала // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2020. – Т. 23, вып. 3. – С.47–57. [Zhigalo AV, Pochtenko VV, Morozov VV et al. Novaya maloinvazivnaya metodika lecheniya bol'nykh s sindromom zapyastnogo kanala [New minimally invasive technique of treating patients with Carpal Tunnel Syndrome]. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii* [Issues of Reconstructive and Plastic Surgery]. 2020; 23(3): 47–57. (In Russ.)]. DOI: 10.17223/1814147/74/05
13. Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, et al. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45(4): 373-6. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90038-o
14. Spahn G, Wollny J, Hartmann B, et al. Metaanalysis for the evaluation of risk factors for carpal tunnel syndrome (CTS) Part II. Occupational risk factors. *Z Orthop Unfall.* 2012; 150(5): 516-24. DOI: 10.1055/s-0032-1315346.
15. Котельников Г. П., Чернов А. П. Справочник по ортопедии. - Москва: Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Агентство по здравоохранению и социальному развитию РФ, Медицина, 2005. – С. 92-94. [Kotel'nikov GP, Chernov AP. Spravochnik po ortopedii [Handbook of Orthopedics]. Moskva: Ministerstvo zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF, Agentstvo po zdravookhraneniyu i sotsial'nomu razvitiyu RF, Meditsina [Moscow: Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Agency for Health and Social Development of the Russian Federation, Medicine]. 2005; 92-94 p. (In Russ)].
16. Levy HJ, Soifer TB, Kleinbart FA, et al. Endoscopic carpal tunnel release: an anatomic study. *Arthroscopy.* 1993; 9(1): 1-4. DOI: 10.1016/s0749-8063(05)80334-2.
17. Vasiliadis HS, Nikolakopoulou A, Shrier I et al. Endoscopic and Open Release Similarly Safe for the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal pone.* 2015; 10(12): 1371. DOI: 10.1371/journal.pone.0143683
18. Saravi MS, Kariminasab MH, Bari M et al. A Comparison of Hand Pain and Hand Function after Z-plasty Reconstruction of the Transverse Carpal Ligament with Traditional Median Neurolysis in Carpal Tunnel Syndrome. *Bone and Joint Surgery.* 2016; 4(2); 145-149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200393/>
19. Gelfman R, Melton LJ, Yawn BP, et al. Long-term trends in carpal tunnel syndrome. *Neurology.* 2009; 72(1): 33-41. DOI: 10.1212/01.wnl.0000338533.88960.b9
20. Jarvik JG, Comstock BA, Kliot M, et al. Surgery versus non-surgical therapy for carpal tunnel syndrome: a randomised parallelgroup trial. *Lancet.* 2009; 374(9695): 1074-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61517-8
21. Bland JD. Treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve.* 2007; 36(2): 167-71. DOI: 10.1002/mus.20802
22. Saw NL, Jones S, Shepstone L, et al. Early outcome and cost-effectiveness of endoscopic versus open carpal tunnel release: a randomized prospective trial. *J Hand Surg.* 2003; 28(5): 444-9. DOI: 10.1016/s0266-7681(03)00097-4
23. Pagnanelli DM, Barrer SJ. Bilateral carpal tunnel release at one operation: report of 228 patients. *Neurosurgery.* 1992; 31(6): 1030-3. DOI: 10.1227/00006123-199212000-00007
24. Li ZM, Jordan DB, Sci HM. Carpal tunnel mechanics and its relevance to carpal tunnel syndrome. *Human Movement Science.* 2023; 87; 733-746. DOI:10.1016/j.humov.2022.103044
25. Zhang X, Li Y, Wen S et al. Carpal tunnel release with subneural reconstruction of the transverse carpal ligament compared with isolated open and endoscopic release. *The Bone & Joint Journal.* 2015; 97-B(2): 221-228. DOI: 10.1302/0301-620X.97B2.34423
26. Mlakar M, Ramstrand N, Burger H, Vidmar G. Effect of custom-made and prefabricated orthoses on grip strength in persons with carpal tunnel syndrome. *Prosthet Orthot Int.* 2013; 38(3): 193–198. DOI: 10.1177/0309364613490440
27. Pavlidis L, Chalidis BE, Demiri E, Dimitriou CG. The effect of transverse carpal ligament lengthening on carpal tunnel volumetry: a comparison between four techniques. *Ann Plast Surg.* 2010; 65: 480–484. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181d9ab44
28. Xu L, Huang F, Hou C. Treatment for carpal tunnel syndrome by coronal Z-type lengthening of the transverse carpal ligament. *J Pak Med Assoc.* 2011; 61: 1068-1071. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22125980/>
29. Altissimi M. Critical Appraisal of Transverse Carpal Ligament Reconstruction. Theoretical, Experimental, and Clinical Considerations. *Carpal Tunnel Syndrome.* Springer Berlin Heidelberg. 2007; 239–240. DOI: 10.1007/978-3-540-49008-1\_33
30. Liong K, Lahiri A, Lee S, et al. Mid-motion deformation of median nerve during finger flexion: a new insight into the dynamic aetiology of carpal tunnel syndrome. *Hand Surg.* 2013;18: 193–202. DOI: 10.1142/S0218810413500238
31. Gutie´rrez-Monclus RG, Gutie´rrez-Espinoza HJ, Flores-Astudillo AR et al. Release with or without reconstruction of the transverse carpal ligament for severe carpal tunnel syndrome: a randomized clinical trial. *Journal of Hand Surgery.* 2018; 43(3): 303-309. DOI: 10.1177/1753193417730260
32. Montanez A, Wang A, Reconstruction of the Flexor Retinaculum. *Carpal Tunnel Syndrome and Related Median Neuropathies.* 2017; 237-243. DOI:10.1007/978-3-319-57010-5\_24
33. Wongsiri S, Sarasombath P, Liawrungrueang W. Minimally invasive carpal tunnel release: A clinical case study and surgical technique. *Annals of medicine and surgery.* 2022; 84:104950. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104950.
34. Pourmokhtari M, Mazrooyi M, Vosoughi AR. Conservative or surgical treatment of carpal tunnel syndrome based on the severity and patient risk factors. *Journal of Musculoskeletal Surgery.* 2021; 105(3): 315-319. DOI: 10.1007/s12306-020-00663-x
35. Vasiliadis H, Georgoulas P, Shrier I et al. Endoscopic release for carpal tunnel syndrome. *Cochrane database of systematic reviews.* 2014; (1):CD008265. DOI:10.1002/14651858.CD008265.pub2
36. Lee SH, Gong HS. Grip Strength Measurement for Outcome Assessment in Common Hand Surgeries. *Clinics in Orthopedic Surgery.* 2022; 14(1): 1-12. DOI: 10.4055/cios21090
37. Castro-Menéndez M, Pagazaurtundúa-Gómez S, Pena-Paz S et al. Elongación en Z del ligamentum carpi transversum vs apertura completa para el tratamiento del síndrome del túnel del carpo. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología.* 2016; 60(6): 355-365. DOI:10.1016/j.recot.2016.06.007
38. Luch A. Reconstruction of the flexor retinaculum. En: Luchetti R, Amadio P, editores. *Carpal tunnel syndrome.*

- Berlin: Springer; 2002. 226 - 38. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-49008-1\\_32](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-49008-1_32)
39. Seitz WH, Lall A. Open carpal tunnel release with median neurolysis and z-plasty reconstruction of the transverse carpal ligament. *Curr Orthop Pract.* 2013; 24: 53-7. DOI: 10.1097/BCO.0b013e3182797ac3
  40. Boya H, Ozcan O, Oztekin HH. Long-term complications of open carpal tunnel release. *Muscle Nerve.* 2008; 38: 1146-443. DOI: 10.1002/mus.21068
  41. Langer MF, Oeckepöhler S, Hartensuer R et al. Pulley reconstruction in the hand. *Orthopade.* 2015;44(10):757-766. DOI: 10.1007/s00132-015-3158-0
  42. Newington L, Stevens M, Warwick D et al. Sickness absence after carpal tunnel release: a systematic review of the literature. *Scandinavian Journal of Work.* 2018; 44(6): 557-567. DOI: 10.5271/sjweh.3762
  43. Vanhees M, Verstreken F, Riet R. What does the transverse carpal ligament contribute to carpal stability? *Journal of wrist surgery.* 2015; 4(1): 31-34. DOI: 10.1055/s-0034-1398486
  44. Marquardt TL, Evans PJ, Seitz Jr WH, Li Z-M. Carpal arch and median nerve changes during radioulnar wrist compression in carpal tunnel syndrome patients. *Journal of Orthopaedic Research.* 2016; 34(7): 1234-1240. DOI: 10.1002/jor.23126
  45. Schiller JR, Brooks JJ, Mansuripur PK et al. Three-dimensional carpal kinematics after carpal tunnel release. *Journal of wrist surgery.* 2016; 5(3): 222–226. DOI:10.1055/s-0036-1578812
  46. Paul J, Cagle Jr. MD, Megan Reams MA, Julie Agel MA, Deb Bohn MD. An Outcomes Protocol for Carpal Tunnel Release: A Comparison of Outcomes in Patients With and Without Medical Comorbidities. *The Journal of Hand Surgery.* 2014; 39(11): 2175-2180. DOI:10.1016/j.jhsa.2014.07.017
  47. Chandra PS, Singh PK, Goyal V, et al. Early versus delayed endoscopic surgery for carpal tunnel syndrome: prospective randomized study. *World Neurosurg.* 2013; 79(5-6): 767-772. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.08.008
  48. Yao Y, Erdemir A, Li Z-M. Finite element analysis for transverse carpal ligament tensile strain and carpal arch area. *Journal of Biomechanics.* 2018; 7(73): 210-216. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2018.04.005
  49. Jakab E, Ganos D, Cook FW. Transverse carpal ligament reconstruction in surgery for carpal tunnel syndrome: A new technique. *The Journal of Hand Surgery.* 1991; 16(2): 202-206. DOI:10.1016/S0363-5023(10)80097-8
  50. Alves MPT. Transverse mini-incision for carpal tunnel release. *Acta ortop Brasil.* 2011; 19(6): 362-7. DOI: 10.1590/S1413-78522011000600008

**ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ И СТРУКТУРЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН**

**БЕРХЕЕВА ЗУХРА МИНДИЯРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3224-4184, канд. мед. наук, доцент кафедры профилактической медицины и экологии человека ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: kgmu\_profpat@mail.ru

**ИМАМОВ АЛМАС АЗГАРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2608-0179, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой профилактической медицины и экологии человека ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: profmed\_kgmu@mail.ru

**ИГНАТАНС ЕЛЕНА ВИТАЛИСОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5051-0258, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры профилактической медицины и экологии человека ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: diamond-vita@mail.ru

**САБИТОВА МИНЗИЛЯ МУСТАКИМОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1843-9225, ассистент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: mms80@bk.ru

**Реферат. Введение.** В процессе трудовой деятельности работники подвергаются воздействию ряда опасных и вредных факторов производственной среды, основным из которых являются физические факторы (шум, локальная и общая вибрация), физические и функциональные перегрузки опорно-двигательной системы, аэрозоли преимущественно фиброгенного действия и пыли. Основным показателем, характеризующим профессиональный риск нарушения здоровья, является профессиональная заболеваемость. **Цель** - изучение динамики и структуры профессиональной заболеваемости у работников Республики Татарстан. **Материал и методы.** Проведен анализ профессиональной заболеваемости за 2007-2021 гг. В исследуемый период профессиональные заболевания диагностировались у 2546 работников 130 профессиональных категорий. **Результаты и их обсуждение.** Наиболее высокие показатели профессиональной заболеваемости были зарегистрированы среди работников предприятий и организаций сельского хозяйства и машиностроения. Около 60% профессиональных заболеваний были установлены у работников 7 профессий. Обращает на себя внимание сходность профпатологии у сборщиков-клепальщиков, обрубщиков и механизаторов, у которых диагностировались вибрационная болезнь и профессиональная тугоухость. У обрубщиков, кроме того, диагностировались профессиональные болезни органов дыхания и опорно-двигательной системы. Ведущее место у доярок занимали профессиональные заболевания опорно-двигательной системы. Полиморбидность профпатологии наиболее выражена у операторов машинного доения, затем трактористов и обрубщиков. **Заключение.** Необходимо раннее выявление профессиональной патологии на периодических медицинских осмотрах и своевременное направление в центр профпатологии для экспертизы связи заболевания с профессией.

**Ключевые слова:** профессиональная заболеваемость, профессии, отрасли экономики, работники.

**Для ссылки:** Берхеева З.М., Имамов А.А., Игнатанс Е.В., Сабитова М.М. Особенности динамики и структуры профессиональной заболеваемости в Республике Татарстан // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.78-85. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).78-85.

**SPECIAL ASPECTS OF THE OCCUPATIONAL MORBIDITY TIME PROFILE AND STRUCTURE IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN**

**BERHEEVA ZUKHRA M.**, ORCID ID: 0000-0003-3224-4184, Cand. Sc. Med., Associate Professor at the Preventive Medicine and Human Ecology Department, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: kgmu\_profpat@mail.ru

**IMAMOV ALMAS A.**, ORCID ID: 0000-0003-2608-0179, Dr. Sc. Med., Associate Professor, Head of the Preventive Medicine and Human Ecology Department, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: profmed\_kgmu@mail.ru

**IGNATANS ELENA V.**, ORCID ID: 0000-0002-5051-0258, Cand. Sc. Med., MD-PhD, Senior Lecturer at the Preventive Medicine and Human Ecology Department, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: diamond-vita@mail.ru

**SABITOVA MINZILYA M.**, ORCID ID: 0000-0003-1843-9225, Assistant Professor at the General Hygiene Department, Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: mms80@bk.ru

**Abstract. Introduction.** In their labor activities, employees are exposed to some hazardous and harmful factors of the working environment, of which the key ones are physical factors, such as noise or local/general vibration; physical and functional overloads of the musculoskeletal system; aerosols of predominantly fibrogenic action; and dust. The core indicator characterizing the occupational risk of a health problems is occupational morbidity. **Aim.** Studying the time profile and structure of occupational morbidity in employees of the Republic of Tatarstan. **Material and methods.** Occupational morbidity over the years 2007-2021 was analyzed. Over the period under research, occupational illnesses were diagnosed in 2,546 employees of 130 occupational categories. **Results and discussion.** The highest rates of occupational morbidity were recorded among employees of agricultural and mechanical engineering enterprises and companies. About 60% of occupational diseases were diagnosed in those pursuing 7 professions. What stands out is the similarity of occupational pathologies in assembly workers and riveters, fettlers, and farm-machine operators,

who were diagnosed with vibration syndrome and occupational deafness. Occupational diseases of respiratory and musculoskeletal systems were additionally diagnosed in fettlers. In milkmaids, the occupational diseases of musculoskeletal system take the leading place. Polymorbidity of occupational pathology is most pronounced in machine milking operators followed by tractor drivers and fettlers. **Conclusion.** It is necessary to ensure early occupational pathology diagnoses in routine health screenings and timely referrals to the occupational pathology center in order to perform causal relationship assessments between disease and occupation.

**Keywords:** occupational morbidity, professions, branches of the economy, employees.

**For reference:** Berheeva ZM, Imamov AA, Ignatans EV, Sabitova MM. Special aspects of the occupational morbidity time profile and structure in the Republic of Tatarstan. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 78-85. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).78-85.

**Введение.** Основным направлением государственной социальной политики является обеспечение приоритета сохранения и улучшения здоровья работающего населения как важнейшей производительной силы общества, определяющей национальную безопасность страны и её экономическое развитие. На фоне прогнозируемого снижения соотношения численности населения в трудоспособном возрасте и в возрасте старше трудоспособного, важной задачей является предотвращение развития профессиональных и иных заболеваний [1-3]. В процессе трудовой деятельности работники подвергаются воздействию ряда опасных и вредных факторов производственной среды. Условия труда на ряде предприятий продолжают оставаться неудовлетворительными и создают повышенный риск развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний [4-6]. На работников оказывают неблагоприятное воздействие физические факторы (шум, локальная и общая вибрация), физические и функциональные перегрузки опорно-двигательной системы (ОДС), аэрозоли преимущественно фиброгенного действия (АПФД) и пыли [7-9]. Основным показателем, характеризующим профессиональный риск нарушения здоровья, является профессиональная заболеваемость (ПЗ) [10-12].

По данным государственных докладов Управления Роспотребнадзора о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения, как в Российской Федерации (РФ), так и Республике Татарстан (РТ) отмечается одновременное установление двух и более профессиональных заболеваний [10-11]. Феномен профессиональной полиморбидности обусловлен сочетанным воздействием на работников вредных производственных факторов [12].

РТ является одним из крупнейших промышленных регионов РФ. Наибольшее число объектов по видам экономической деятельности отмечается в группе обрабатывающих производств и сельского хозяйства, где занято более 50 % работающего населения. Наиболее неблагоприятные условия характерны для предприятий машиностроения и сельского хозяйства.

**Цель работы** – изучение динамики и структуры профессиональной заболеваемости у работников Республики Татарстан.

**Материал и методы исследования.** Профессиональную заболеваемость анализировали за 2007-2021 гг. по материалам официальной государственной статистики, отчётных форм и аналитиче-

ских материалов. В качестве статистических сводок использовались электронные таблицы программы MS Excel. В исследуемый период профессиональные заболевания диагностировались у 2546 работников 130 профессиональных категорий.

**Результаты.** Профессиональная заболеваемость (ПЗ) в РТ на протяжении 2007-2021 гг. сохраняется в пределах 0,9-1,92 случаев на 10000 работающих, в 2021 г. она составила 1,4 случаев на 10000 работающих (рис.1). Сравнение с аналогичным показателем по РФ свидетельствует об устойчивой тенденции снижения ПЗ, наиболее выраженное в 2020 г. Пик уровня ПЗ регистрировался в РТ в 2007 г. (1,96 случаев на 10000 работающих), в РФ – в 2011 г. (1,92). Средний многолетний показатель ПЗ по РФ составил 1,49 на 10000 работников, по РТ – 1,63.



Рис.1. Показатели профессиональной заболеваемости в РФ и РТ на 10 тысяч работающих  
Fig.1. Indicators of occupational morbidity in the Russian Federation and the Republic of Tatarstan per 10 thousand workers

Наиболее высокие показатели ПЗ работников были зарегистрированы среди работников предприятий и организаций, включенных в раздел А общероссийского классификатора видов экономической деятельности (ОКВЭД) «Сельское хозяйство», и составляли от 3,8 случаев в 2009 г. на 10000 работников до 10,12 случаев в 2018 г. (рис.2). Второе ранговое место по уровню ПЗ занимает раздел ОКВЭД С «Обрабатывающие производства» - от 3,46 случаев на 10000 работников в 2012 г. до 7,41 случаев в 2018 г. На третьем месте располагается раздел ОКВЭД Н «Транспортировка и хранение» – от 0,34 10000 работников в 2021 г. до 3,0 случаев в 2014 г.; на четвертом месте – раздел Q «Деятель-

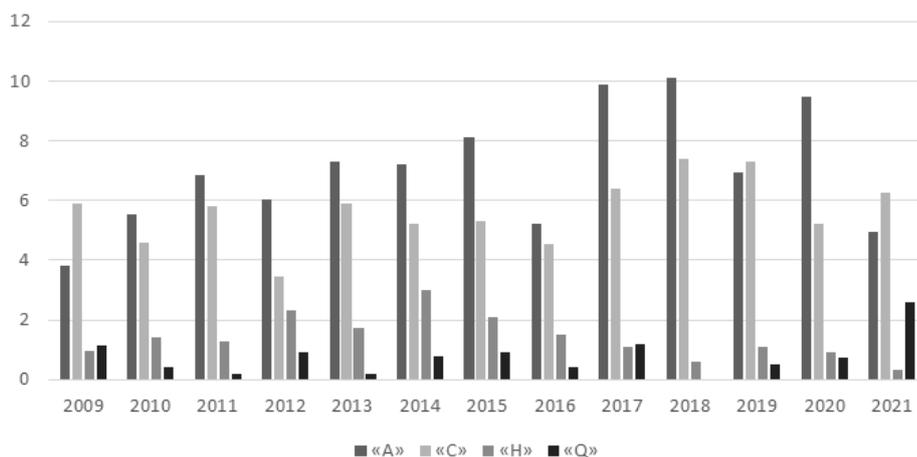


Рис.2. Показатели профессиональной заболеваемости в РТ по основным видам экономической деятельности на 10000 работников («А» - сельское хозяйство, «С» - обрабатывающие производства, «Н» - транспортировка и хранение, «Q» - здравоохранение)  
 Fig.2. Indicators of occupational morbidity in the Republic of Tajikistan by main types of economic activity per 10,000 employees («А» - agriculture, «С» - manufacturing industries, «Н» - transportation and storage, «Q» - healthcare)

ность в области здравоохранения и социальных услуг» с показателями ПЗ от 0 в 2018 г. до 2,57 случаев на 10000 работников в 2021 г.

Нами прослежены следующие территориальные закономерности: 40,6% являлись работниками предприятий г. Набережные Челны, 30% г. – Казани, 29,4% – 43 муниципальных образований РТ. Максимальный удельный вес случаев профессиональных заболеваний у работников г. Набережные Челны был отмечен в 2007 г. (66,6%), наименьший – в 2012 г. (21,5%) (табл.3). Что касается работников г. Казани, то в 2007 г. наблюдался самый низкий удельный вес (18,4% случаев) и максимальный показатель в 2019 г. (42,2%). Можно выделить несколько муниципальных образований РТ, в которых регулярно выявляются профессиональные заболевания. Это – г. Зеленодольск (3,9%), г. Альметьевск (2,5%), Кук-

морский (3,5%), Балтасинский (3,1%), Тюлячинский (1,5%) районы .

Структура профессиональной патологии в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора, начиная с 2020 г., не отличается от предыдущих лет. Первое место занимают профессиональные заболевания от воздействия физических факторов, составляющие 50-60%. В этой группе диагностируются две нозологии: профессиональная двусторонняя нейросенсорная тугоухость (НСТ) и вибрационная болезнь (ВБ). Максимальный удельный вес НСТ отмечался в 2007 г. (53%) с постепенным уменьшением до 30% в 2021 г. (рис.3). Почти в 4 раза увеличилась доля ВБ в 2021 г. (29,6%) по сравнению с 2007 и 2009 гг. (7,7% и 7% соответственно).



Рис.3. Удельный вес профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов, %  
 Fig.3. The proportion of occupational diseases from the effects of physical factors, %

Заболевания, связанные с воздействием физических перегрузок и перенапряжением отдельных органов, составляли 5,7-21,3%. В этой группе профессиональной патологии регистрируются болезни ОДС: полинейропатия верхних конечностей, невропатия срединного нерва, мышечно-тонический синдром шейного и пояснично-крестцового уровней, плечелопаточный периартроз, артрозы.

Патология, обусловленная воздействием АПФД и пылей, была в пределах 15,3-32,3%. Она включает профессиональные заболевания органов дыхания (ОД): болезни верхних дыхательных путей (ВДП), пневмокониозы, хронический бронхит и хро-

ническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма. Наблюдается уменьшение удельного веса профессиональной респираторной патологии в 2 раза в 2020-2021 гг. (15,3-15,5%) по сравнению с 2007 г. (32,3%).

Группа прочих заболеваний имела небольшой удельный вес – от 0,6 до 10,3%. В нее входили в основном болезни, обусловленные воздействием биологических факторов. Они были представлены профессиональными инфекционными заболеваниями медицинских работников (туберкулез, вирусные гепатиты В и С, в 2020-2021 гг. новая коронавирусная инфекция).

Таблица 1

Удельный вес профессиональных заболеваний по группам территорий Республики Татарстан, (%)

Table 1

Proportion of occupational diseases by groups of territories of the Republic of Tatarstan, %

Территория	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Казань	18,4	19,6	27,9	23,3	30,2	29,2	30,3	33,7	35,2	34,2	30,5	29,6	42,2	41,3	39,6
Районы РТ	15	22,4	24	37,8	31,2	49,3	29,6	31	29,6	28,2	33,7	30,9	31	32,8	29,1
Н.Челны	66,6	58	48,1	38,9	38,6	21,5	39,8	35,3	35,2	37,6	35,8	39,5	26,8	25,9	31,3

В последние годы отмечается рост числа профессиональных заболеваний, установленных одновременно у одного работника (рис.4). В 2007 г. два и более профессиональных заболеваний одновременно были установлены у 11,5% паци-

ентов, в 2008 г. – 12,5%, 2009 г. – 16,4%, 2010 г. – 16,2%, 2011-2012 гг. – по 19,2%, 2013 г. – 24,5%, 2014 г. – 28,02%, 2015 г. – 26,5%, 2016 г. – 21,2%, 2017 г. – 24,3%, 2018 г. – 26,3%, 2019 г. – 26,24%, 2020-2021 гг. – по 29%.

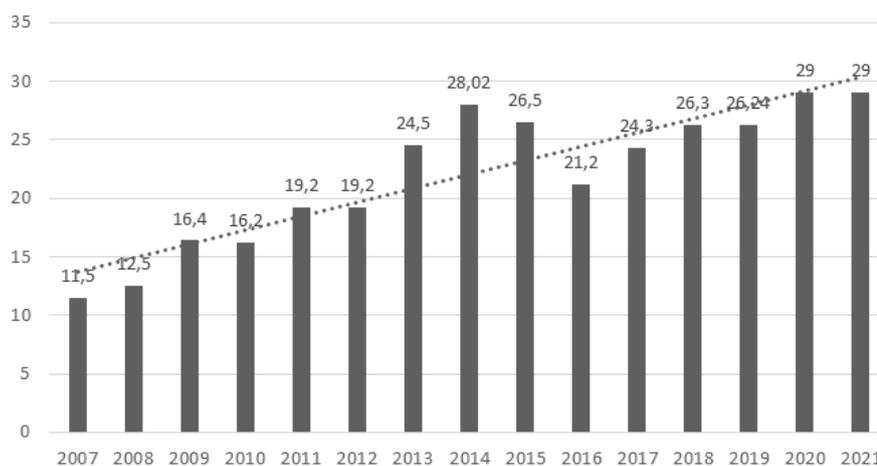


Рис.4. Удельный вес больных с установленными одновременно двумя и более профессиональными заболеваниями (%)

Fig.4. Proportion of patients with simultaneously established two or more occupational diseases (%)

Нами проведен анализ распространенности профпатологии у 2546 работников 130 профессиональных категорий. 58,13% профессиональных заболеваний наблюдалась у рабочих 7 профессий. Первое ранговое место занимала объединенная группа слесарей (402 чел. – 15,79%), затем следовали животноводы (210 чел. – 8,25%), сборщики-клепальщики (202 чел. – 7,94%), обрубщики

(189 чел. – 7,43%), механизаторы сельского хозяйства (170 чел. – 6,68%), электрогазосварщики (162 чел. – 6,37%), пилоты и бортмеханики (145 чел. – 5,7%). Практически ежегодно диагностировались ПЗ у наладчиков (3,58%), медицинских работников (2,75%), полировщиков (2,32%).

В 2020-2021 гг. отмечается увеличение ПЗ у сборщиков-клепальщиков (27 и 23,5% соответственно),

обрубщиков (по 13%), медицинских работников (6 и 9,4%), операторов машинного доения (8,5 и 8%).

С учетом наиболее высоких показателей ПЗ в разделах ОКВЭД А «Сельское хозяйство» и С «Обрабатывающие производства» нами проведен выборочный анализ структуры профпатологии у работников ведущих профессий предприятий машиностроения и агропромышленного комплекса (АПК).

Сборщики-клепальщики работали в основном на вертолетном (61,8%) и авиационном (35,9%) предприятиях. У 83% из них диагностировалось одно профессиональное заболевание (ВБ или НСТ), у 27% - две нозологии (ВБ и НСТ). На одного сборщика-клепальщика приходилось по 1,17 случаев. ВБ от воздействия локальной вибрации регистрировалась у 80% больных из 170 взятых в разработку (136 случаев из 199, что составило 68,3%). Двусторонняя НСТ диагностировалась у 20% больных (63 случая – 31,7%).

Преобладающее большинство обрубщиков являлись работниками автомобильного завода (86,6%). Одно профессиональное заболевание было установлено у 83 работников (70%), два – у 27 чел. (22,7%), три – у 7 чел. (5,9%), четыре – у 2 чел. (1,7%). На одного обрубщика приходилось 1,39 случая профзаболеваний. Распространенность профессиональной патологии у обрубщиков была следующая: ВБ – 65 случаев (39,2%), НСТ -29 случаев (17,4%), мышечно-тонический синдром пояснично-крестцового уровня – 19 случаев (11,4%). Вторую группу профпатологии у обрубщиков составляли болезни органов дыхания: патология ВДП – 18 случаев (10,8%), пневмокоиозы – 14 случаев (8,4%), хронический бронхит и ХОБЛ – 16 случаев (9,6%).

Среди работников сельского хозяйства профессиональные заболевания диагностировались у животноводов и механизаторов.

У механизаторов АПК диагностировались вибрационная болезнь от воздействия общей и локальной вибрации – 52% (216 чел.), двусторонняя нейросенсорная тугоухость – 39,9% (113 чел.). Кроме того, у них были установлены плечелопаточный периартроз (8 случаев – 1,9%), мышечно-тонический синдром пояснично-крестцового уровня (10 случаев – 2,4%), радикулопатия (7 случаев – 1,7%) и единичные случаи артрозов и мышечно-тонический синдром шейного уровня. Одно профессиональное заболевание диагностировалось у 58,8% трактористов, два – 39,1%, три – 1,7%, четыре - 0,35%. На одного механизатора приходится по 1,45 случая профпатологии. Наиболее часто имеет место сочетание ВБ и НСТ.

Сборщики-клепальщики, обрубщики и трактористы были лицами мужского пола.

Среди животноводов наиболее многочисленной была группа операторов машинного доения (дояры). Все они были лицами женского пола. Ведущее место занимали болезни периферической нервной системы: мышечно-тонический синдром шейного уровня – 30,7%, полинейропатия верхних конечностей – 26,1%, мышечно-тонический синдром пояснично-крестцового уровня – 10,1%, радикулопа-

тия – 4,8%, нейропатия срединного нерва – 3,2%. Патология опорно-двигательного аппарата была представлена в основном плечелопаточным периартрозом (19,9%) и единичными случаями артрозов (3,7%) и эпикондилезов (1,6%). Одно профессиональное заболевание диагностировалось у 36,3% доярок, два – 40,7%, три – 16,8%, четыре -5,7%, пять – 0,45%. На одну доярку приходится 1,94 случая ПЗ.

Значительный вклад в выявление профессиональных болезней вносят врачи профпатологи центральных районных больниц (ЦРБ) Балтасинского, Кукморского, Сабинского, Тюлячинского муниципальных образований. Профессиональная патология не регистрировалась среди животноводов 20 сельских районов и трактористов 11 муниципальных образований.

**Заключение.** Условия труда оказывают существенное влияние на состояние здоровья работников, которое, в свою очередь, является важным социальным индикатором и показателем трудового потенциала страны [13, 14]. В РТ наибольшему риску приобретения профессиональной патологии в зависимости от профессий подвержены мужчины, работающие сборщиками-клепальщиками, обрубщиками и трактористами. Среди женщин такому риску наиболее подвержены животноводы.

Результаты анализа обусловленности уровня профессиональной заболеваемости в зависимости от стажа, возраста могут послужить при расчете уровней профессиональных рисков [15].

Выполненное исследование позволило обобщить материалы по профессиональной заболеваемости работников Республики Татарстан за пятнадцать лет. Наблюдается устойчивая тенденция снижения ПЗ в РФ и РТ, наиболее выраженное в 2020г. Наиболее высокие уровни ПЗ работников были зарегистрированы среди работников предприятий и организаций обрабатывающих производств и сельского хозяйства, где занято более 50 % работающего населения РТ. В то же время наблюдается увеличение показателя ПЗ в разделе Q в 2021г., что связано с пандемией новой коронавирусной инфекции в 2020 г. [16-17].

Более 2/3 больных профессиональными заболеваниями являются жителями гг. Казани и Набережные Челны. Регулярно выявляются профессиональные заболевания в гг. Зеленодольск и Альметьевск, Кукморском, Балтасинском, Сабинском и Тюлячинском районах.

В структуре профессиональной патологии в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора сохраняются традиционные основные этиологические и нозологические формы. Первое место занимают профессиональные заболевания от воздействия физических факторов (50-60%); второе место – патология, обусловленная воздействием АПФД и пылей (11,5-32,3%), третья - болезни, связанные с воздействием физических перегрузок и перенапряжением отдельных органов и систем, (5,7-21,3%). Заболевания, вызванные с воздействием производственных химических фак-

торов, составляли 4-11%. Относительно небольшой удельный вес занимают заболевания, обусловленные воздействием биологических факторов, за исключением 2020-2021 гг.

Проведен анализ структуры профессиональной патологии у работников четырех профессиональных категорий: сборщики-клепальщики, обрубщики, операторы машинного доения и трактористы.

Обращает на себя внимание сходность профпатологии у работников «виброшумовых» профессий. Так у сборщиков-клепальщиков и механизаторов АПК диагностировались в основном ВБ (80% и 52% соответственно) и НСТ. Мономорбидность присуща 83% сборщиков-клепальщиков. Только у 27% сборщиков-клепальщиков диагностировались два профессиональных заболевания. На одного сборщика-клепальщика приходилось по 1,17 случаев профзаболеваний. На одного тракториста приходится по 1,45 случая профзаболеваний. Наиболее часто имеет место сочетание ВБ и НСТ.

У обрубщиков диагностировались три группы профессиональных заболеваний. Ведущее место занимали заболевания от воздействия физических факторов: ВБ – 39,2%, НСТ – 17,4%. Вторую группу составляли болезни органов дыхания: патология ВДП – 10,8%, пневмоконозы – 8,4%, хронический бронхит и ХОБЛ – 9,6%. Третья группа включала заболевания ОДС – мышечно-тонический синдром пояснично-крестцового уровня (11,4%). На одного обрубщика приходилось 1,39 случая профзаболеваний.

Ведущее место у доярок занимали профессиональные болезни опорно-двигательной системы: мышечно-тонический синдром шейного уровня – 30,7%, полинейропатия верхних конечностей – 26,1%, мышечно-тонический синдром пояснично-крестцового уровня – 10,1%, плечелопаточный периартроз – 19,9% и другие. Полиморбидность наиболее присуща операторам машинного доения. На одну доярку приходится 1,94 случая профзаболеваний.

**Выводы.** Анализ показателей профессиональной заболеваемости по видам экономической деятельности, рассчитанный на 10000 работников показал, что наиболее высокие уровни заболеваемости зарегистрированы на предприятиях агропромышленного комплекса – 3,8 -10,12 и обрабатывающих производств – 3,46-7,41 случаев. В структуре нозологических форм профессиональных заболеваний первое место занимают болезни, связанные с воздействием физических факторов (50-6%), второе – от воздействия АПФД и пылей (15,3-32,3%), третье – заболевания, обусловленные физическими и функциональными перегрузками – (5,7-21,3%). 58% диагностированных профессиональных заболеваний были установлены у работников 7 профессиональных категорий. Имеет место рост числа профессиональных заболеваний, установленных одновременно у одного работника с 11,5% до 29%. Полиморбидность присуща работникам сельского хозяйства: операторам машинного доения (1,94 случая профессионального заболева-

ния на 1 работника) и механизаторам (1,45 случая). Необходимо раннее выявление профессиональной патологии на периодических медицинских осмотрах и своевременное направление в центр профпатологии для экспертизы связи заболевания с профессией.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи с печатью.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. и др. Совершенствование механизмов выявления ранних признаков нарушения здоровья для сохранения трудового долголетия // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62, No 6. – С. 377-387. [Buhtijarov IV, Kuz'mina LP, Izmerova NI et al. Sovershenstvovanie mehanizmov vyjavlenija rannih priznakov narushenija zdorov'ja dlja sohraneniya trudovogo dolgoletija [Improvement of mechanisms for detecting early signs of health disorders to preserve labor longevity]. Medicina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational medicine and industrial ecology]. 2022; 62 (6): 377-387. (In Russ.)]. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-6-377-387
2. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления и укрепления здоровья работающего населения России // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, No 9. – С. 527-532. [Buhtijarov IV. Sovremennoe sostoyanie i osnovnyye napravleniya i ukrepleniya zdorov'ya rabotajushhego naseleniya Rossii [The current state and the main directions and strengthening the health of the working population of Russia]. Medicina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational medicine and industrial ecology]. 2019; 59 (9): 527-532. (In Russ.)]. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532
3. Лебедева-Несевря Н.А., Цинкер М.Ю., Рязанова Е.А. Сравнение заболеваемости работающего населения в Российских регионах с различным уровнем модернизации // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – No 8. – С. 25-28. [Lebedeva-Nesevrya NA, Tsinker MYu, Ryazanova EA. Sravnenie zaboлеваemosti rabotajushhego naselenija v rossijskih regionah s razlichnym urovnem [Comparison of the morbidity of the working population in Russian regions with different levels of modernization]. Medicina truda i promyshlennaya jekologija [Occupational medicine and industrial ecology]. 2016; (8): 25-28. (In Russ.)]. <https://fcrisk.ru/node/1236>
4. Прокопенко Л.В., Чеботарёв А.Г., Головкова Н.П. и др. Условия труда, профессиональная заболеваемость, риски нарушения здоровья машинистов горных машин на карьерах // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62, No 6. – С. 403-411. [Prokopenko LV, Chebotarjov AG, Golovkova NP et al. Uslovija truda, professional'naja zaboлеваemost', riski narushenija zdorov'ja mashinistov gornyh mashin na kar'erah [Working conditions, occupational morbidity,

- risks of health problems of mining machine operators in quarries]. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2022; 62 (6): 403-411. (In Russ.). DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-6-403-411
5. Валева Э.Т., Галимова Р.Р., Степанов Е.Г. Оценка априорного риска здоровью работников основных профессиональных групп производства машиностроения // Медицина труда и экология человека. – 2021. – No 3. – С. 96-108. [Valeeva ET, Galimova RR, Stepanov EG. Ocenka apriornogo riska zdorov'ju rabotnikov osnovnyh professional'nyh grupp proizvodstva mashinostroeniya [Assessment of a priori risk to the health of employees of the main professional groups of mechanical engineering production]. *Medicina truda i jekologija cheloveka* [Occupational medicine and human ecology]. 2021; (3): 96-108. (in Russ.). DOI: 10.24412/2411-3794-2021-10307
  6. Сафин В.Ф., Гайнуллина М.К., Каримова Л.К. Неблагоприятные условия труда женщин-работниц, занятых в промышленном животноводстве, как фактор риска их здоровью // Österreichisches Multiscience Journal. – 2021. – No 41. – С. 11-14. [Safin VF, Gajnullina MK, Karimova LK. Neblagopriyatnye usloviya truda zhenshchin-rabotnic, zanyatyh v promyshlennom zhivotnovodstve, kak faktor riska ih zdorov'yu [Unfavourable working conditions of women workers engaged in industrial husbandry as a risk factor for their health]. *Österreichisches Multiscience Journal*. 2021; (41): 11-14. (In Russ.)].
  7. Вадулина Н.В., Галлямов М.А., Девятова С.М. Профессиональная заболеваемость в России: проблемы и решения // Безопасность техногенных и природных систем. – 2020. – No 3. – С. 7-15. [Vadulina NV, Gallyamov MA, Devyatova SM. Professional'naya zaboлеваemost' v Rossii: problemy i resheniya [Occupational morbidity in Russia: problems and solutions]. *Bezopasnost' tehnogennyh i prirodnyh sistem* [Safety of man-made and natural systems]. 2020; (3): 7-15. (In Russ.). DOI: 10.23947/2541-9129-2020-3-7-15
  8. Каримова Л.К., Мулдашева Н.А., Шайхлисламова Э.Р. и др. Особенности формирования профессиональной заболеваемости в зависимости от условий труда в отдельных отраслях экономики Республики Башкортостан // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62, No 2. – С. 115-124. [Karimova LK, Muldasheva NA, Shajhislamova ER [et al.]. Osobennosti formirovaniya professional'noj zaboлеваemosti v zavisimosti ot uslovij truda v otdel'nyh otrasljah jekonomiki Respubliki Bashkortostan [Features of the formation of occupational morbidity depending on working conditions in certain sectors of the economy of the Republic of Bashkortostan]. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2022; 62 (2): 115-124. (In Russ.). DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-2-115-124
  9. Мигунова Ю.В. Динамика профессиональной заболеваемости в России: сущность, признаки, особенности проявления на региональном уровне // Теория и практика общественного развития. – 2021. – No 6. – С. 37-40. [Migunova YuV. Dinamika professional'noj zaboлеваemosti v Rossii: sushhnost', priznaki, osobennosti proyavleniya na regional'nom urovne [The dynamics of occupational morbidity in Russia: the essence, signs, features of manifestation at the regional level]. *Teorija i praktika obshhestvennogo razvitiya* [Theory and practice of social development]. 2021; (6): 37-40. (In Russ.). DOI: 10.24158/tpor.2021.6.5
  10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году. Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с. [O sostoyanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2021 godu. Gosudarstvennyj doklad [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021. State Report]. Moskva: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka [Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being]. 2022; 340 p. (In Russ.). [https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vuuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno\\_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoj-Federatsii-v-2021-godu.pdf](https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vuuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoj-Federatsii-v-2021-godu.pdf)
  11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Республике Татарстан в 2021 году. Государственный доклад. – Казань: Управление Роспотребнадзора по Республике Татарстан, 2022. – 359 с. [O sostoyanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija v Respublike Tatarstan v 2021 godu. Gosudarstvennyj doklad [On the state of sanitary and epidemiological welfare in the Republic of Tatarstan in 2021. State report]. Kazan': Upravlenie Rospotrebnadzora po Respublike Tatarstan [Kazan: Department of Rospotrebnadzor for the Republic of Tatarstan]. 2022; 359 p. (In Russ.). [https://16.rospotrebnadzor.ru/c/document\\_library/get\\_file?uuid=4720046a-525f-428c-9066-d073ce90a5be&groupId=10156](https://16.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=4720046a-525f-428c-9066-d073ce90a5be&groupId=10156)
  12. Сюрин С.А., Полякова Е.М. К вопросу профессиональной полиморбидности (на примере Российской Арктики) // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – No 7. – С. 459-465. [Syurin SA, Polyakova EM. K voprosu professional'noj polimorbidnosti (na primere Rossijskoj Arktiki) [On the issue of professional polymorphism (on the example of the Russian Arctic)]. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2022; (7): 459-465. (In Russ.). DOI: 10.31089/1026-2022-62-7=459-465
  13. Головкова Н.П., Хелковский-Сергеев Н.А., Котова Н.И., Николаев С.П. Оценка профессионального риска развития хронических заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани у металлургов // Актуальные проблемы медицины труда: сборник трудов. – Саратов: ООО Амирет, 2018. – С. 351-358. [Golovkova NP, Helkovskij-Sergeev NA, Kotova NI, Nikolaev SP. Ocenka professional'nogo riska razvitiya hronicheskikh zabolevanij kostno-myshechnoj sistemy i soedinitel'noj tkani u metallurgov [Assessment of occupational risk of developing chronic diseases of the musculoskeletal system and connective tissue in metallurgists]. *Aktual'nye problemy mediciny truda: sbornik trudov* [Actual problems of occupational medicine: a collection of works]. Saratov: ООО Amirit [Saratov: Amirit LLC]. 2018; 351-358. (in Russ.)].
  14. Широков В.А., Терехов Н.Л., Потатурко А.В. К вопросу об эпидемиологической оценке производственных факторов риска развития нижнепоясничного болевого синдрома // Материалы 16-го Российского Национального Конгресса с международным участием «Профессия и здоровье». – Владивосток: НКО Ассоциация врачей и специалистов медицины труда, 2021. – С. 579-583. [Shirokov VA, Terekhov NL, Potaturko AV. K voprosu ob jepidemiologicheskoy

- ocenke proizvodstvennyh faktorov riska razvitija nizhnepojasnichnogo bolevoogo sindroma [On the issue of epidemiological assessment of occupational risk factors for the development of lower lumbar pain syndrome]. Materialy 16-go Rossijskogo Nacional'nogo Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Professija i zdorov'e» [Materials of the 16th Russian National Congress with international participation «Profession and Health»]. Vladivostok: NKO Associacija vrachej i specialistov mediciny truda [Vladivostok: NGO Association of Doctors and Specialists of Occupational Medicine]. 2021; 579-583. (In Russ.). DOI: 10.31089/978-5-6042929-2-1-2021-1-579-583
15. Лескина Л.М., Головкова Н.П., Котова Н.И. Значение стажа и возраста работников при установлении диагноза хронического заболевания для профилактики профессионального нарушения здоровья // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – No 9. – С. 679. [Leskina LM, Golovkova NP, Kotova NI. Znachenie stazha i vozrasta rabotnikov pri ustanovlenii diagnoza hronicheskogo zabojevanija dlja profilaktiki professional'nogo narushenija zdorov'ja [The importance of the length of service and age of employees in establishing the diagnosis of a chronic disease for the prevention of occupational health disorders]. Medicina truda i promyshlennaja jekologija [Occupational medicine and industrial ecology]. 2019; (9): 679. (In Russ.). DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-679-680
16. Валеева Э.Т., Шайхлисламова Э.Р., Бакиров А.Б., Ахметшина В.Т. COVID-19 как причина изменения структуры профессиональной заболеваемости в Республике Башкортостан // Санитарный врач. – 2021. – No 5. – С. 33-40. [Valeeva ET, Shajhislamova ER, Bakirov AB, Ahmetshina VT. COVID-19 kak prichina izmenenija struktury professional'noj zabojevaemosti v Respublike Bashkortostan [COVID-19 as a reason for changing the structure of occupational morbidity in the Republic of Bashkortostan]. Sanitarnyj vrach [The sanitary doctor]. 2021; (5): 33-40. (in Russ.). DOI:10.33920/med08-2105-043
17. Серебряков П.В., Федина И.Н., Шиган Е.Е. Региональные особенности выявления профессиональных заболеваний от воздействия биологического фактора в Российской Федерации в 2020 г. // Материалы 16-го Российского Национального Конгресса с международным участием «Профессия и здоровье». – Владивосток: НКО Ассоциация врачей и специалистов медицины труда, 2021. – С. 464-467. [Serebrjakov PV, Fedina IN, Shigan EE. Regional'nye osobennosti vyjavlenija professional'nyh zabojevanij ot vozdeystvija biologicheskogo faktora v Rossijskoj Federacii v 2020 g. [Regional features of the detection of occupational diseases from the effects of a biological factor in the Russian Federation in 2020]. Materialy 16-go Rossijskogo Nacional'nogo Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Professija i zdorov'e» [Materials of the 16th Russian National Congress with international participation «Profession and Health»]. Vladivostok: NKO Associacija vrachej i specialistov mediciny truda [Vladivostok: NGO Association of Doctors and Specialists of Occupational Medicine]. 2021; 464-467. (In Russ.). DOI: 10.31089/978-5-6042929-2-1-2021-1-464-467

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ И ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2012-2021 ГГ.

**КАЛИНИН АЛЕКСЕЙ ГЕНРИХОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0425-6359; докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: aleksei.kalinin1959@mail.ru  
**САННИКОВ АНАТОЛИЙ ЛЕОНИДОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-0405-659X; докт. мед. наук, профессор, заместитель директора института общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: jsannikov@yandex.ru

**КУБАСОВ РОМАН ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; канд. биол. наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: romanas2001@gmail.com

**ПЕТРОВА ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1812-2677; студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: aleksei.kalinin1959@mail.ru

**РЕПИНА АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2821-1371; студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: aleksei.kalinin1959@mail.ru

**ЯСАК АЛИНА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5049-2793; студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: aleksei.kalinin1959@mail.ru

**МАРТЫНОВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9581-379X; докт. мед. наук, профессор кафедры анатомии человека и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: mativala@mail.ru

**КУБАСОВА ЕЛЕНА ДМИТРИЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9683-7814; канд. биол. наук, декан фармацевтического факультета, доцент кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: lapkina@mail.ru

**Реферат. Актуальность:** история возникновения, распространения и борьбы с синдромом приобретённого иммунодефицита во всем мире насчитывает уже более четырёх десятков лет. При этом проблема заболеваемости не перестаёт быть актуальной. Она обусловлена невозможностью осуществления специфической профилактики. Поэтому, одним из ведущих способов прерывания распространения инфекции является раннее выявление источника. **Целью** работы: оценка десятилетней динамики выявляемости вирусом иммунодефицита инфицированных лиц в Архангельской области и сравнительный анализ её с другими территориям (Северо-Западный федеральный округ и в целом по России). **Материалы для исследования.** Анализ проведен на основании информационных материалов из медицинских организаций, ответственных за контроль распространения вируса иммунодефицита. Изучены основные показатели заболеваемости, частота выявления положительных проб в целом и в группах населения, наиболее уязвимых по заражению за прошедшие 10 лет. **Результаты.** Заболеваемость синдромом приобретённого иммунодефицита в Архангельской области ниже, чем в большинстве регионов России. Ситуация с выявляемостью, особенно в группах повышенного риска, за последние годы значительно улучшилась. Сделано **заключение**, о роли специальных мер, предпринятыми региональными органами исполнительной власти, по профилактике возникновения и распространения заболевания. Особо подчеркнута значимость работы с населением по вопросам санитарно-гигиенической эпидемиологической информированности, а также, контроль за лицами, входящими в группы риска.

**Ключевые слова:** синдром приобретённого иммунодефицита, заболеваемость, поражённость, выявляемость, Архангельская область.

**Для ссылки:** Калинин А.Г., Санников А.Л., Кубасов Р.В. и др. Эпидемиологическая ситуация и выявляемость ВИЧ-инфекции в Архангельской области за 2012-2021 гг. // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.86-91. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).86-91.

## EPIDEMIOLOGICAL SITUATION AND DETECTION OF HIV INFECTION IN THE ARKHANGELSK REGION IN 2012-2021

**KALININ ALEXEY G.**, ORCID ID: 0000-0002-0425-6359; Dr. sc. Med., Professor at the Department of Public Health and Social Work, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: aleksei.kalinin1959@mail.ru

**SANNIKOV ANATOLY L.**, ORCID ID: 0000-0003-0405-659X; Dr. sc. Med., Professor, Deputy Director of the Institute of Public Health and Social Work, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: jsannikov@yandex.ru

**KUBASOV ROMAN V.**, ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; Cand. Sc. Biology, Associate Professor at the Department of Mobilization Preparation of Public Health and Accident Medicine, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: romanas2001@gmail.com

**PETROVA TATIANA E.**, ORCID ID: 0000-0002-1812-2677; student at the Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: aleksei.kalinin1959@mail.ru

**REPINA ANASTASIA A.**, ORCID ID: 0000-0003-2821-1371; student at the Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: aleksei.kalinin1959@mail.ru

**YASAK ALINA S.**, ORCID ID: 0000-0001-5049-2793; student at the Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: aleksei.kalinin1959@mail.ru

**MARTYNOVA NATALIA A.**, ORCID ID: 0000-0001-9581-379X; Dr. sc. med., Professor at the Department of Human Anatomy and Operative Surgery, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: mativala@mail.ru

**Abstract. Introduction.** History of the emergence, spread and control of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) worldwide dates back over four decades. At the same time, the problem of AIDS morbidity is still relevant. It is determined by the inability to perform specific prophylaxis. Therefore, one of the leading methods of preventing the spread of this infection is to identify its source as early as possible. **Aim** of this study was to assess the ten-year changes in the detectability of the immunodeficiency virus in those infected in Arkhangelsk Oblast and perform its comparative analysis with other territories, i.e., Northwestern Federal District and throughout Russia. **Materials and Methods.** The analysis was performed based on informational materials from medical institutions responsible for controlling the immunodeficiency virus. We studied the core morbidity indicators and the frequency of detecting positive samples both in general and in the population groups most vulnerable to infection over the past 10 years. **Results.** Acquired immunodeficiency syndrome incidence is lower in Arkhangelsk Oblast than in most other regions of Russia. The situation with detectability, especially in high-risk groups, has improved significantly over the recent years. A **conclusion** is made about the role of special measures taken by regional executive authorities to prevent the occurrence and spread of the disease. The importance of community outreach was particularly emphasized regarding the issues of sanitary and hygienic epidemiological awareness, as well as control over persons in risk groups. **Keywords:** acquired immunodeficiency syndrome, morbidity, prevalence, detectability, Arkhangelsk Oblast. **For reference:** Kalinin AG, Sannikov AL, Kubasov RV et al. Epidemiological situation and detection of HIV infection in the Arkhangelsk region in 2012-2021. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 86-91. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).86-91.

**Актуальность.** Впервые заболевание вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) на отечественной территории было зарегистрировано в 1987 г., а первый случай массового заражения – в 1988 г. (г. Элиста, Калмыцкая АССР). В связи с надвигающейся эпидемической угрозой были приняты ряд мер по недопущению распространения ВИЧ. С учетом путей передачи вируса разработаны и внедрены санитарно-гигиенические программы, включающие в себя, прежде всего, информационную составляющую для населения. В течение двух лет по всей стране созданы СПИД-центры (центры по работе с лицами, имеющими синдром приобретённого иммунодефицита человека), направленные как на профилактическую работу, так и на раннее выявление заболевших и пресечение распространения инфекции [1].

Однако, несмотря на беспрецедентно принятые и реализованные за первые годы меры для остановки распространения ВИЧ, заболеваемость неуклонно возрастала с каждым годом. При этом ежегодные темпы прироста оказались неравномерными, что обусловлено рядом глобальных социальных факторов [2]. Исследователи предполагают, что высокий темп распространения ВИЧ определялся разными причинами, доминирующими в тот или иной период. На первых порах это незнание путей распространения и игнорирование элементарных мер профилактики заражения. Далее определялось нежелание обследоваться во избежание огласки и осуждения в случае подтверждения диагноза. Особую роль сыграл длительный латентный период течения заболевания, что препятствовало своевременной диагностике и началу лечения. Наконец, ведущей проблемой до сих пор остается невозможность разработки специфической профилактики ВИЧ в связи с высокой изменчивостью его генома и уникальностью молекулярно-эпидемиологического состава разных территорий [3].

В настоящее время эпидемическая ситуация по распространенности ВИЧ в России остаётся слож-

ной. По состоянию на начало 2022 года среди населения РФ лабораторно подтвержденный диагноз СПИДа (синдром приобретённого иммунодефицита человека) имели 1137596 человек. Кроме того, за весь период истории наблюдения ВИЧ на этот момент умерли 424974 больных (27,2% от общего числа зарегистрированных случаев) [4].

**Цель:** оценка десятилетней динамики выявляемости вирусом иммунодефицита инфицированных лиц в Архангельской области и сравнительный анализ её с другими территориям (Северо-Западный федеральный округ и в целом по России).

**Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией и её структуры с 2012 по 2021 гг. Материалом для исследования явились базы данных Архангельского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, а также выписки специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора [4-6]. Согласно им, последние официально опубликованные эпидемиологические данные о ВИЧ инфекции, заканчиваются периодом 31 декабря 2021 г.

Изучены следующие показатели: число зарегистрированных новых случаев ВИЧ-инфекции, подтверждённых соответствующей положительной реакцией на наличие антител; количество выявленных положительных результатов анализа на ВИЧ в пересчете на 100 000 проведённых обследований в целом и в группах населения, наиболее уязвимых по заражению ВИЧ, за прошедшие 10 лет. Проведено сравнение их изменений за изучаемый период времени со общероссийскими и по Северо-Западному федеральному округу РФ (СЗФО). Для оценки общей и ежегодной тенденции, её степени достоверности построена линия тренда и рассчитана величина коэффициента аппроксимации R2, которая во всех случаях оказалась приемлемой.

**Результаты исследования.** Изучение динамики числа новых выявленных случаев заболевания ВИЧ в Архангельской области и сравнение её со

среднероссийскими показало некоторые различия в сравнении со общероссийскими показателями и по СЗФО (табл. 1).

Таблица 1

**Изменения числа новых случаев ВИЧ-инфекции в Архангельской области, Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации за период 2012-2021 гг.**

Table 1

**Changes in the number of new HIV infections in the Arkhangelsk Region, the North-Western Federal District and the Russian Federation for the period 2012-2021**

Регион	Число новых случаев ВИЧ-инфекции в год									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Российская Федерация	71071	78917	87551	96297	101114	105093	102563	96184	73085	71595
СЗФО	6071	6097	6168	6563	6095	6506	6445	6065	4690	4940
Архангельская область	94	116	134	222	349	333	390	433	314	292

С начала наблюдения (2012 г.) отмечено постепенное нарастание числа новых выявленных случаев заболевания ВИЧ в Архангельской области, достигнув своего пика в 2018-2019 гг. В последующие три года этот показатель снизился почти на 30%. По СЗФО на протяжении с 2012 по 2019 гг. ежегодные изменения выявляемости ВИЧ происходили то в большую, то в меньшую сторону; колебания составляли 5-10%. В 2020-2021 гг. зафиксировано снижение (на 20%) абсолютного количества лиц с выявленным ВИЧ. Динамика первичной выявляемости в целом по РФ схожа с таковой по Архангельской области, однако пиковые значения этого показателя здесь отмечены в 2017-2018 гг. Далее наблюдалось их значительное снижение, более, чем на 30%.

С целью более наглядного сравнения динамики выявляемости ВИЧ между различными регионами абсолютные значения выявленных случаев (положительная реакция на наличие антител к этому возбудителю) были пересчитаны относительно 100 000 всех проведённых исследований сывороток крови на предмет выявления этого заболевания.

При анализе ежегодной динамики количества всех новых случаев ВИЧ-инфекции относительно 100 000 обследованных сывороток крови полученные результаты в целом схожи с изменениями абсолютных значений, однако при этом удалось более корректно определить территориальные различия (рис. 1).

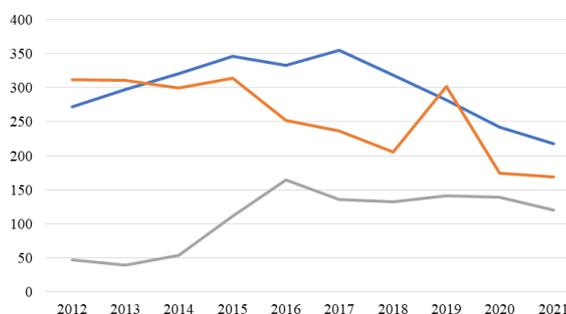


Рис. 1. Изменения числа новых случаев ВИЧ-инфекции в год на 100 000 обследованных сывороток крови в Архангельской области, Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации за период 2012-2021 гг.

Примечания: серый маркер – Архангельская область; коричневый маркер – СЗФО; синий маркер – РФ.  
Fig. 1. Change in the number of new HIV infections per year per 100,000 examined blood sera in the Arkhangelsk Region, the North-Western Federal District and the Russian Federation for the period 2012-2021.

Notes: gray marker – Arkhangelsk region; brown marker – NWFD; blue marker – Russia.

Относительный показатель количества выявленных лиц с ВИЧ в Архангельской области оказался значительно ниже общероссийского и по СЗФО. При этом на начальном этапе исследования (2012-2014 гг.) в регионе он находился на достаточно низких значениях и практически не изменялся. В 2015 и 2016 гг. отмечено резкое последовательное его увеличение (годовой прирост в 2 раза относительно 2014 года). После 2016 года этот показатель оставался на одном уровне. При сравнении региона с общероссийскими значениями и СЗФО относительное число выявленных случаев ВИЧ в первые

четыре года было в несколько раз меньше, а с 2016 года разница уменьшилась до полутора-двух раз.

Среди общего числа людей с выявленным ВИЧ повышенное внимание представляют группы лиц, в которых, по разным причинам, вероятность распространения этого заболевания самая высокая. Среди них – потребители психоактивных веществ (парентеральный путь заражения), мужчины с гомосексуальной ориентацией (половой путь заражения). Кроме того, эпидемиологи к особым группам риска по зараженности ВИЧ относят персонал, работающий с больными ВИЧ-инфекцией или ин-

фицированным материалом, а также контактировавшие граждане, входящие в цепочку эпидемиологического расследования.

График изменений относительного числа выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди лиц,

употребляющих психоактивные вещества парентеральным способом в Архангельской области, за изучаемый период времени отличался от такового в среднем по Российской Федерации и по СЗФО (рис. 2).

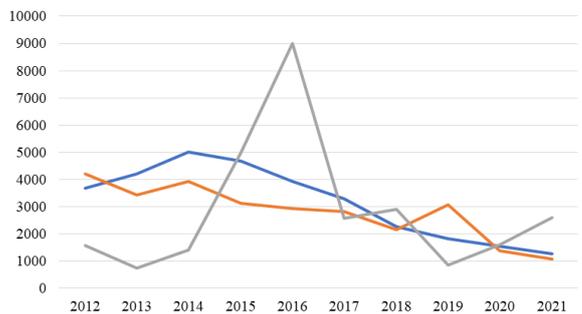


Рис.2. Изменения числа новых случаев ВИЧ-инфекции в год на 100 000 обследованных сывороток крови среди лиц, употребляющих психоактивные вещества парентеральным способом, Архангельской области, Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации за период 2012-2021 гг.

Примечания: серый маркер – Архангельская область; коричневый маркер – СЗФО; синий маркер – РФ.  
Fig.2. Changes in the number of new cases of HIV infection per 100,000 examined blood sera among persons using psychoactive substances parenterally in the Arkhangelsk Region, the North-Western Federal District and the Russian Federation for the period 2012-2021.

Notes: gray marker – Arkhangelsk region; brown marker – NWFD; blue marker – Russia.

В начальный период. С 2012 по 2014 гг. выявляемость ВИЧ-инфекции среди этих лиц была минимальной. При этом она оказалась более чем в 4 раза меньше в сравнении со среднероссийскими значениями и по СЗФО. В 2015-2016 гг. произошёл резкий скачок числа положительных ВИЧ проб в этой группе лиц. Более того, 2016 году наблюдался пик выявляемости, который уже более, чем в 2 раза превышал в целом по РФ и по СЗФО, однако в последующие годы

этот показатель снизился с минимальным уровнем в 2019 г. В 2017 и 2020 гг. этот показатель практически совпадал со среднероссийским. В 2021 году вновь отмечено его увеличение вразрез со среднероссийским (снижение до минимума).

Что касается группы риска – мужчин с гомосексуальной ориентацией, то ежегодная динамика положительных ВИЧ-проб среди них в Архангельской области очень резко менялась (рис. 3).

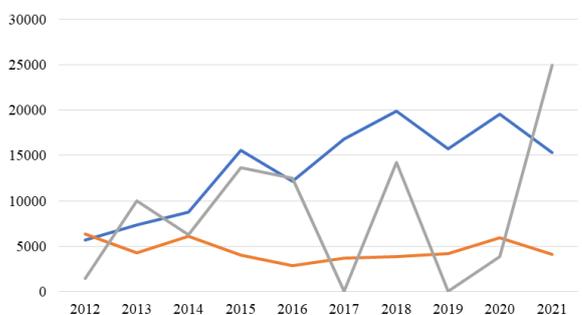


Рис.3. Изменения числа новых случаев ВИЧ-инфекции в год на 100 000 обследованных сывороток крови среди мужчин, поддерживающих гомосексуальные контакты, в Архангельской области, Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации за период 2012-2021 гг.

Примечания: серый маркер – Архангельская область; коричневый маркер – СЗФО; синий маркер – РФ.  
Fig.3. Changes in the number of new HIV infections per year per 100,000 examined blood serums among men who maintain homosexual contacts in the Arkhangelsk Region, the North-Western Federal District and the Russian Federation for the period 2012-2021.

Notes: gray marker – Arkhangelsk region; brown marker – NWFD; blue marker – Russia.

В целом этот показатель оказался ниже, чем в среднем по стране, но выше, чем по СЗФО. При этом он в большинстве своём повторяет динамику в среднем по РФ (параллельная кривая изменений). Следует отметить отсутствие выявленных положительных ВИЧ-проб в Архангельской области в 2017 и 2019 годах. В то же время в 2021 году произошёл

резкий скачок числа новых случаев ВИЧ, который значительно превышал среднероссийский и по федеральному округу.

Проведен статистический анализ также относительно персонала, работающего с ВИЧ больными или инфицированным материалом. Статистические показатели заражения этой инфекцией за последние 10

лет показали, что в Архангельской области не было выявлено ни одного случая положительных проб среди этой группы лиц. В среднем по РФ этот показатель находился в пределах 28,1-36,8, а в СЗФО – 28-41 положительных проб на 100 000 исследований.

Для предупреждения распространения инфекционных заболеваний проводится расследование эпидемиологической цепочки. Среди граждан,

контактировавших с ВИЧ больными и имеющих в результате этого высокий риск заражения, обязательно осуществляется лабораторный скрининг на предмет раннего выявления антител. Относительный показатель выявленных положительных проб среди этого контингента лиц в Архангельской области отличался от такового в среднем по РФ и по СЗФО (рис. 4).

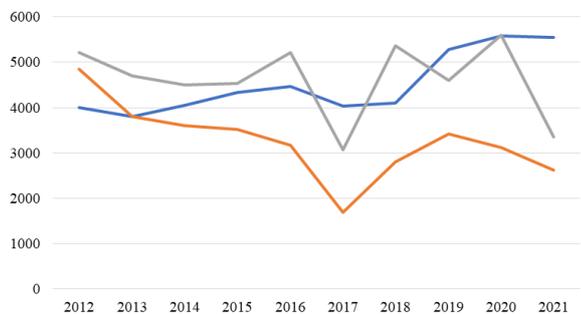


Рис.4. Изменения числа новых случаев ВИЧ-инфекции в год на 100 000 обследованных сывороток крови среди граждан, включённых в расследование эпидемиологической цепочки, в Архангельской области, Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации за период 2012-2021 гг.

Примечания: серый маркер – Архангельская область; коричневый маркер – СЗФО; синий маркер – РФ.

Fig.4. Changes in the number of new HIV infections per year per 100,000 examined blood sera among citizens included in the investigation of the epidemiological chain in the Arkhangelsk Region, the North-Western Federal District and the Russian Federation for the period 2012-2021.

Notes: gray marker – Arkhangelsk region; brown marker – NWFD; blue marker – Russia.

В целом, по Архангельской области амплитуда ежегодных колебаний достаточно резкая, достигая 30-40%. Относительно СЗФО этот показатель на начальном этапе исследования отличался не более 5%, а далее разрыв увеличился более, чем на 30%; при этом в Архангельской области он на всём протяжении оказался выше. В то же время динамическая кривая графика в регионе и по федеральному округу оказалась схожей. При сопоставлении со среднероссийскими значениями, в Архангельской области различия оказались менее резкими, от 3 до 7%.

#### Обсуждение результатов исследования.

Обобщая полученные данные по заболеваемости ВИЧ в Архангельской области относительно других регионов обстановку можно охарактеризовать как более-менее благоприятную. За последний отчётный год по общему количеству больных изучаемый регион находится на 64 месте среди всех субъектов РФ (лидерами по этому показателю являлись Москва, Свердловская, Тюменская и Кемеровская области, Санкт-Петербург). По показателям поражаемость и заболеваемость на 100 000 населения Архангельская область также располагается на седьмом десятке (лидеры по этим показателям Кемеровская, Иркутская, Свердловская, Тюменская и Оренбургская области, Пермский, Красноярский и Алтайский край) [7-8].

Десятилетняя динамика изучаемых региональных показателей имела как общие черты с федерально окружными и среднероссийскими, так и определённые особенности.

Так, повсеместно за 2020-2021 год отмечено снижение показателей выявляемости ВИЧ-инфекцией в целом и по группам. Аналитики предполагают, что

такая тенденция связана с введенными режимными ограничительными мероприятиями, связанными с COVID-19 пандемией. Предполагается, что в последующие годы будет наблюдаться подъём числа выявленных случаев [9-10].

В начальный период наблюдения (2012-2014 гг.) большинство региональных показателей по выявляемости ВИЧ-инфекции в группах риска оказались значительно ниже среднероссийских. С 2015 г они стали увеличиваться и в настоящее время практически сравнялись с таковыми в среднем по РФ. Причиной такого явления, вероятно, явилось принятие с 2015 региональных программ по повсеместному расширению числа привлекаемых к обследованию людей из групп риска, прицельный, скрининговый лабораторный контроль среди них на предмет раннего выявления ВИЧ-инфекции. Благодаря таким мерам удалось значительно уменьшить число новых случаев заболевших.

Одну из ведущих ролей в достижении достаточно позитивных эпидемиологических результатов по ВИЧ-инфекции сыграла разработка и реализация программ региональными органами исполнительной власти по профилактике возникновения и распространения заболевания. Среди них – санитарно-эпидемиологическое просвещение населения, превентивные мероприятия и пресечение потребления наркотических веществ, максимальный скрининг среди групп риска.

#### Заключение.

Относительная заболеваемость ВИЧ в Архангельской области в сравнении как с большинством регионами в Российской Федерации, так и в Северо-западном федеральном округе значительно ниже.

Выявляемость ВИЧ-инфекции в регионе за последние десять лет с одной стороны соответствовала общим тенденциям по стране, но с другой стороны – определены некоторые особенности. Благодаря принятым и успешно реализованным программам по раннему выявлению ВИЧ-инфекции среди населения, особенно в группах риска (потребители психоактивных веществ, мужчины с гомосексуальной ориентацией, персонал, работающий с больными ВИЧ-инфекцией или инфицированным материалом, граждане, имевшие близкие контакты с больными и входящие в цепочку эпидемиологического расследования) число новых случаев заболеваний значительно уменьшилось.

*Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

*Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Хаитов Р.М., Гудима Г.О. ВИЧ-инфекция/СПИД: история исследования и современное состояние // Физиология и патология иммунной системы. – 2016. – Т.20, вып.8. – С. 3-25. [Khaitov RM, Gudima GO. VICH-infekciya/SPID: istoriya issledovaniya i sovremennoe sostoyanie [HIV infection/AIDS: history of investigations and current state]. Fiziologiya i patologiya immunnoj sistemy [Physiology and Pathology of Immune System]. 2016; 20(8): 3-25. (In Russ.)].
- Загдын З.М., Кобесов Н.В., Вербицкая Е.В., Денюшенков В.Л. Глобальное бремя ВИЧ/СПИД в России в аспекте общественного здоровья. Часть 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2023. – 15(2). – С. 69–80. [Zagdyn ZM, Kobesov NV, Verbitskaya EV, Denuyshenkov VL. Global'noe bremya VICH/SPID v Rossii v aspekte obshchestvennogo zdorov'ya. Chast' 1 [The global burden of HIV/AIDS in Russia in terms of public health. Part 1]. VICH-infekciya i immunosupressii [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]. 2023; 15(2): 69–80. (In Russ.)]. DOI:10.22328/2077-9828-2023-15-2-69-80
- Бобкова М.Р. Стратегии излечения ВИЧ-инфекции: основные методологические подходы и проблемы их реализации // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, вып. 1. – С. 22–31. [Bobkova MR. Strategii izlecheniya VICH-infekcii: osnovnyye metodologicheskie podhody i problemy ih realizacii [HIV infection cure strategies: basic methodological approaches and difficulties of their implementation]. VICH-infekciya i immunosupressii [HIV infection and immunosuppression]. 2020; 12(1): 22–31. (In Russ.)]. DOI:10.22328/2077-9828-2020-12-1-22-31
- Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. [Электронный ресурс]. [Specializirovannyj nauchno-issledovatel'skij otdel po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Central'nogo NII epidemiologii Rospotrebnadzora. [Elektronnyj resurs] (In Russ.). URL: <http://www.hivrussia.info>. (Дата обращения: 27.07.2023)
- ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. 2023. – 47 – с. 1-82. [Электронный ресурс]. [VICH-infekciya. Informacionnyj byulleten'. Federal'nyj nauchno-metodicheskij centr po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN CNII Epidemiologii Rospotrebnadzora. 2023; 47: 1-82. [Elektronnyj resurs]. (In Russ.). URL: <http://www.hivrussia.info/nasajte-razmeshhyon-informatsionnyj-byulleten-47-vich-infektsiya-2021-god/> (Дата обращения: 27.07.2023)
- Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями: [Электронный ресурс] // Государственное автономное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер». [Centr po profilaktike i bor'be so SPID i infekcionnymi zabolევaniyami: [Elektronnyj resurs] // Gosudarstvennoe avtonomnoe uchrezhdenie zdavoohraneniya Arhangel'skoj oblasti «Arhangel'skij klinicheskij kozhno-venerologicheskij dispanser». (In Russ.). <https://www.29spid.ru> (Дата обращения: 26.07.2023)
- Цыбикова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в период до и во время пандемии COVID-19 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2022. – Т. 14, вып. 4. – С. 29–35. [Tsybikova EB. Tuberkulez, sochetannyj s VICH-infekciej, v Rossii v period do i vo vremya pandemii COVID-19 [Tuberculosis combined with HIV infection in Russia in the period before — and during the COVID-19 pandemic]. VICH-infekciya i immunosupressii [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]. 2022; 14(4): 29–35. (In Russ.)]. DOI:10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35
- Прожекин С.В. Актуальные аспекты заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, людей, живущих с ВИЧ (на примере Свердловской области) // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 187, вып. 4. – С. 36–41. [Prozherin SV. Aktual'nye aspekty zabolევaemosti infekciyami, peredavaemymi polovym putem, lyudej, zhivushchih s VICH (na primere Sverdlovskoj oblasti) [Actual aspects of incidence rate of sexually transmitted infections in people living with HIV (case study of the Sverdlovsk region)]. Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural Medical Journal]. 2020; 187(4): 36–41. (In Russ.)]. DOI 10.25694/URMJ.2020.04.06
- Петров А.Г., Филимонов С.Н., Хорошилова О.В. и др. Эпидемиологические аспекты заболеваемости ВИЧ инфекцией в Российской Федерации и Кузбассе // Медицина в Кузбассе. – 2022. – Т. 4. – С. 78–86. [Petrov AG, Filimonov SN, Khoroshilova OV et al. Epidemiologicheskie aspekty zabolევaemosti VICH infekciej v Rossijskoj Federacii i Kuzbasse [Epidemiological aspects of the incidence of HIV infection in the Russian federation and Kuzbass]. Medicina v Kuzbasse [Medicine in Kuzbass]. 2022; 4: 78–86. (In Russ.)]. DOI 10.24412/2687-0053-2022-4-78-86
- Hong C, Queiroz A, Hoskin J. The impact of the COVID-19 pandemic on mental health, associated factors and coping strategies in people living with HIV: a scoping review // J Int AIDS Soc. 2023; 26(3): e26060. DOI:10.1002/jia2.26060

## АНАЛИЗ ЦЕНООБРАЗОВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРОИЗВЕДЕННЫЕ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

**ПЕТРОВ АЛЕКСЕЙ ЛЬВОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-1684-048; кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: palexlv5@mail.ru

**ШАРАФИЕВА ЭЛЬВИРА РАШИДОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1650-4863, студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: elvira408@yandex.ru

**НУЖИНА МАРИЯ ПАВЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6669-7347 студентка ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, тел. e-mail: msinicyna608@gmail.com

**ГАВРИЛОВ АНДРЕЙ СТАНИСЛАВОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2737-3072 доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации и химии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: gavrilov.usma@mail.ru

**АНДРИАНОВА ГАЛИНА НИКОЛАЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-8008-9994, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, фармакогнозии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: kuef@usma.ru

**Реферат. Введение.** Ценовая доступность лекарственных препаратов является одним из факторов перехода к новым механизмам регулирования цены на фармацевтическом рынке, в частности, к референтному ценообразованию. Изучение социально-экономических детерминантов формирования оптовых и розничных цен на фармацевтическом рынке отдельных регионов приобретает дополнительную актуальность в условиях длительного перехода к лекарственному страхованию. **Цель исследования** - выявление признаков ценовой дискриминации на примере отдельных административно-территориальных образований Уральского Федерального округа. **Материалы и методы исследования.** Был проведен контент-анализ агрегированного предложения на крупнейшей маркетплейс-площадке, работающей во всех субъектах РФ, в разрезе 10 предприятий-производителей лекарственных препаратов, локализованных на территории Уральского Федерального округа, составлена ассортиментная матрица (n=115). Ассортиментный анализ был проведен с использованием матричного и категориального методов анализа, набор данных о ценах осуществлялся с использованием методов описательной статистики. **Результаты и их обсуждение.** С помощью формулы Стёрджеса были выделены интервальные ряды цен, посчитан коэффициент вариации для 115 торговых наименований лекарственных препаратов. Наименее вариативными оказались низкие и высокие ценовые сегменты с высокой и низкой долей лекарственных препаратов, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, соответственно. Для анализа региональных особенностей ценообразования использовались две синтетические метрики. Общая вариация цен составила 14,6%, что позволяет предположить наличие элементов дискриминационного ценообразования. Наиболее рискованным ценовым сегментом показан диапазон от 100 до 200 рублей за упаковку. **Выводы.** В результате анализа ценообразования на лекарственные препараты, произведенные в регионах Уральского Федерального округа, выявлено наличие элементов дискриминационного ценообразования в средне-низком ценовом сегменте.

**Ключевые слова:** ценообразование, фармацевтический рынок, фармацевтическая логистика, производство лекарственных препаратов, фармакоэкономика.

**Для ссылки:** Петров А.Л., Шарафиева Э.Р., Нужина М.П. и др. Анализ ценообразования на лекарственные препараты, произведенные в Уральском Федеральном округе // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.92-96. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).92-96.

## ANALYSIS OF PRICING FOR DRUGS MANUFACTURED IN THE URAL FEDERAL DISTRICT

**PETROV ALEXEY L.**, ORCID ID: 0000-0002-1684-0480; C. Pharm. Sci., Associate Professor of the Department of management and economics of pharmacy and pharmacognosy, Ural State Medical University, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repina str., 3, e-mail: palexlv5@mail.ru

**SHARAFIEVA ELVIRA R.**, ORCID ID: 0000-0003-1650-4863, student of Ural State Medical University, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repina str., 3, 620028, e-mail: elvira408@yandex.ru

**NUZHINA MARIA P.** ORCID ID: 0000-0001-6669-7347, student of Ural State Medical University, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repina str., 3, e-mail: msinicyna608@gmail.com

**GAVRILOV ANDREY S.**, ORCID ID: 0000-0002-2737-3072 D. Pharm. Sci., Professor of the Department of Pharmacy and Chemistry, of Ural State Medical University, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repina str., 3, e-mail: gavrilov.usma@mail.ru

**ANDRIANOVA GALINA N.**, ORCID ID: 0000-0002-8008-9994 D. Pharm. Sci., the Head of Department of management and economics of pharmacy and pharmacognosy of Ural State Medical University, 620028, Russia, Ekaterinburg, Repina str., 3, e-mail: kuef@usma.ru

**Abstract. Introduction.** Affordability of drugs is a determining factor of transiting to new price regulation mechanisms in the pharmaceutical market, such as reference pricing. Studying the social and economic determinants of wholesale and retail pricing in the pharmaceutical markets of various regions is of additional interest within the context of long-term transition to pharmaceutical insurance. **Aim:** To identify the signs of price discrimination, exemplified by some administrative-territorial entities of the Ural Federal District. **Materials and Methods.** A content analysis was performed regarding the aggregated offers available on the nation-wide pharmaceutical marketplace in the context of 10 drug

manufacturers located in the Urals Federal District, and an assortment matrix was compiled (n=115). The assortment was analyzed using matrix-based and categorical methods of analysis, while pricing data were collected using the methods of descriptive statistics. **Results and Discussion.** Using the Sturges formula, interval series of prices were identified, and the variation coefficient was calculated for 115 trade names of drugs. The least variable were the lowest and highest price segments with high and low share of medicines included in the List of Vital and Essential Drugs, respectively. Two synthetic metrics were used to analyze the regional pricing features. Overall price variation was 14.6%, which suggests the presence of discriminatory pricing elements. The riskiest price segment is the range of RUB 100-200 per pack. **Conclusions.** Based on the findings of the pricing analysis for drugs manufactured in the regions of the Ural Federal District, the discriminatory pricing elements were found in the medium-low price segment.

**Keywords:** pricing, pharmaceutical market, pharmaceutical logistics, drug production.

**For reference:** Petrov AL, Sharafieva ER, Nuzhina MP, Andrianova GN. Analysis of pricing for drugs manufactured in the Ural Federal District. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 92-96.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).92-96.

**В**ведение. Ценообразование на фармацевтическом рынке является многофакторным и трудоемким процессом, так как при реализации регламентов и процедур ценообразования учитываются не только экономические аспекты, но и социальные. Актуальной тенденцией на фармацевтическом рынке является переход на референтное ценообразование в перспективной системе страхового лекарственного обеспечения, которое должно помочь в регулировании и сдерживании роста цен на лекарственные препараты и определении реимбурсации [1]. На данный момент метод референтного ценообразования в России распространяется только на сектор жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и затрагивает методические аспекты установления предельных отпускных цен производителей лекарственных препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП, при их государственной регистрации и перерегистрации. Однако, контроль ценообразования в сегменте ЖНВЛП не может полностью гарантировать доступность лекарственного препарата для пациента, так в интервалах предельных торговых надбавок к цене лекарственного препарата существует априорная заинтересованность рыночных игроков к сохранению максимально возможной цены [2].

Для лекарственных препаратов, не входящих в перечень ЖНВЛП, сохраняются существенные риски необоснованного завышения цен в отдельных клинко-фармакологических сегментах: противовирусные ЛП, антибиотики, антигипертензивные ЛП и др. [3, 4, 10]. Ряд исследователей отмечает несбалансированные инфляционные процессы в разрезе ценовых сегментов, в частности рост розничных цен в средних (150-500 руб/уп) и средневысоких сегментах (500 и более руб/уп) обеспечивает до 42% среднемесячного вклада в инфляцию на фармацевтическом рынке [7]. Организационно-фармацевтические исследования особенностей ценообразования целесообразно проводить в территориальном аспекте с учетом таких факторов локальных рынков, как уровень денежных доходов населения, численность населения территории, экономическая активность населения, территориальная локализация крупных производителей лекарственных средств, возможность прямых поставок лекарственных препаратов [5, 7]. Концентрация оптового товарооборота у ограниченного количества федеральных поставщиков и сезонные

ценовые волны представляет дополнительные риски завышения цен на уровне дистрибьюторского звена, а следовательно, требует дополнительных мер ценового контроля в регионах с низкой платежеспособностью населения [6, 8, 9].

В условиях длительного перехода к лекарственному страхованию и преобладающим сегментом коммерческих продаж лекарственных препаратов, интерес с точки зрения ценовой и ассортиментной доступности представляют исследования технологичного ценообразования в сегменте лекарственных препаратов в разрезе социально-экономических особенностей отдельных регионов.

**Цель исследования** – провести диагностику признаков территориальной ценовой дискриминации в сегменте лекарственных препаратов на примере регионов Уральского федерального округа (УрФО).

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись цены на лекарственные препараты, произведенные в субъектах Российской Федерации, относящихся к УрФО. Проводился набор данных о розничных ценах лекарственных препаратов на территории Курганской, Свердловской, Тюменской, Челябинской областей. Атрибутивная выборка предприятий-производителей лекарственных препаратов проводилась на основе следующих критериев включения: наличие лицензии на производство лекарственных препаратов, локализация производственной площадки на территории УрФО, наличие дохода от основного вида деятельности в период с 2021 по 2022 годы. В результате были выделены следующие предприятия-производители: ОАО «Уралбиофарм», ОАО «Синтез», ООО «ЛЮМИ», ОАО «Тюменский Химико-Фармацевтический Завод», ОАО «Ирбитский химфармзавод», ООО «Велфарм», ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», ООО «Фармасинтез-Тюмень», ООО «Завод «Медсинтез», ООО «Березовский фармацевтический завод».

Методическую основу исследования составлял экономический анализ цен предложения на выборку лекарственных препаратов на исследуемой маркетплейс-платформе. Критериями выбора электронной торговой площадки послужили: отсутствие прямой аффилиции с одним или группой производителей лекарственных средств, отсутствие отраслевой специализации. Период сбора первичных данных составлял один месяц, путем еженедель-

ных панельных детекций цен по 115 торговым наименованиям (ТН) лекарственных препаратов.

Товарный ассортимент предприятий-производителей составляет 979 наименований, объем выборки ТН лекарственных препаратов для детекции розничной цены составил 115 ( $n=115$ ,  $p<0,1$ ). Для статистической обработки первичных данных использовались программные продукты: MS Excel, STATISTICA Base. Для проведения ассортиментного анализа были использованы матричный и категориальный методы анализа. Для анализа данных использовали методы описательной статистики: аналитическая группировка, коэффициенты вариации, дисперсии, расчеты медианных значений розничной цены. Для факторного анализа использовали корреляционный анализ (расчет частных коэффициентов корреляции, статистическая значимость определялась с помощью  $t$  – критерия). Интервальные ряды цен получены с использованием модели Стерджеса. Для оценки фармакоэкономических характеристик цены предложения на лекарственные препараты использовались формализованные методы ценообразования (порядок формирования оптовых и розничных цен на лекарственные препараты из перечня ЖНВЛП [2]).

**Результаты и их обсуждение.** Была сформирована ассортиментно-ценовая матрица с данными

полевых детекций цены, заполняемость составила 80%, что обусловлено отсутствием предложения на некоторые лекарственные препараты. Показатель заполняемости снижен за счет относительно большей дефектуры исследуемой выборки ЛП на маркетплейсе в Курганской области.

В результате были получены коэффициенты вариации для 115 ТН лекарственных препаратов и интервальный ряд с использованием формулы Стерджеса (6 ценовых сегментов) (Таблица 1).

Наименее вариативными оказались низкие ценовые сегменты с преобладанием доли лекарств, входящих в ЖНВЛП, и высокие ценовые сегменты, с небольшой долей препаратов, входящих в ЖНВЛП (Таблица 2), что согласуется с данными исследований [7, 8]. Однако, эмпирическое значение коэффициента корреляции между значением вариации розничной цены и долей ЖНВЛП (для лекарственных препаратов в данном ценовом сегменте) составило  $-0,34$ , что свидетельствует об умеренном отрицательном влиянии доли лекарственных препаратов с регулируемым ценообразованием на степень разброса цен в регионах, где проводили исследование. Общее ценовое варьирование, по нашим данным, опосредуется ценовыми различиями в среднем и средне-высоком ценовом сегменте.

Таблица 1  
Спецификация метрик ценообразования на лекарственные препараты в исследуемой выборке

Таблица 1

Table 1  
Specification of drug pricing metrics in the study sample

ЖНВЛП	<50			50-100			100-200		
	N	P	Kvar	N	P	Kvar	N	P	Kvar
+	15	30,4	9,43	14	73,75	9,01	15	142,59	14,56
-	3	28	12,84	7	69,6	19	14	158,91	25,27
ЖНВЛП	200-300			300-400			>400		
	N	P	Kvar	N	P	Kvar	N	P	Kvar
+	2	249,5	4	3	335,33	12,11	3	811,5	2,92
-	13	244,39	19,78	9	335,94	19,08	15	583	11,2

Примечание: N - Количество ТН, шт; P - Средняя цена за упаковку, руб.; Kvar - Коэффициент вариации, %

Таблица 2  
Показатели региональной ценовой вариации для лекарственных препаратов, произведенных в УрФО

Таблица 2

Table 2  
Indicators of regional price variation for drugs produced in the Ural Federal District

Наименование ценового диапазона	Ценовой диапазон, руб.	Доля ЖНВЛП	Средний коэффициент вариации по сегменту	Отличие медианных значений целочисленной цены регионов со значимыми различиями в платежеспособности, руб.
Низкий	50	0,83	0,100±0,017	0
	50 - 100	0,71	0,119±0,0199	7
Средний	100 - 200	0,52	0,197±0,025	4
	200 - 300	0,13	0,177±0,0377	15
Высокий	300 - 400	0,25	0,173±0,0268	38
	>400	0,16	0,097±0,0337	84

Максимальный коэффициент вариации ( $K=0,197$ ) показан для среднего ценового сегмента (100 – 200 руб.). Данный сегмент представлен следующими анатомо-терапевтико-химическими группами ЛП: J01 «Антибактериальные препараты для системного использования», J05 «Противовирусные препараты для системного применения», M02 «Препараты для местного применения при суставной и мышечной боли», A10 «Средства для лечения сахарного диабета», C09 «Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему», A11 «Витамины». Таким образом, показано, что в данных сегментах для ЛП среднего ценового диапазона целесообразно внедрение новых инструментов выравнивания цен в разрезе регионов.

В рамках работы была проведена оценка дискриминационного ценообразования на ЛП в регионах исследования. Для анализа региональных особенностей ценообразования были введены две синтетические метрики для каждого полученного ценового интервала: параметр сдерживания (Preg, отн. ед.) – относительная доля варьирования цены препаратов сравнения в интервале предельной надбавки в соответствии с Постановлениями Региональной энергетической комиссии Свердловской области, Департамента государственного регулирования цен и тарифов Курганской области, Министерства тарифного регулирования и энергетики Челябинской области и Распоряжением Департамента тарифной и ценовой политики Тюменской области; параметр общего варьирования цены ( $Kvar$ , отн. ед.) - коэффициент вариации розничной цены в зависимости от региона, усредненный в ценовом сегменте (Рисунок 1).

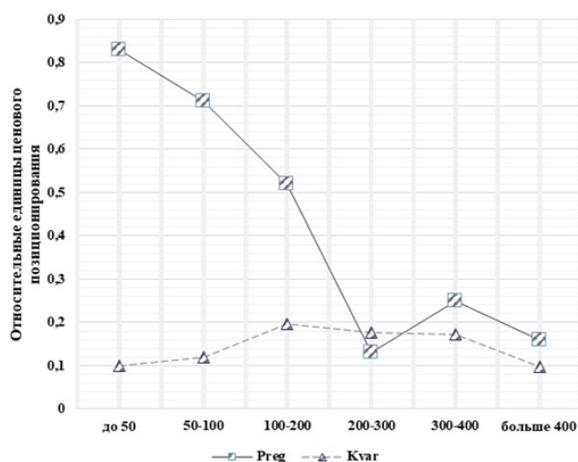


Рис. 1. Профиль параметров ценообразования на ЛП, произведенные в УрФО

Fig.1. Profile of pricing parameters for drugs produced in the Ural Federal District

При оценке характеристик рыночного ценообразования на лекарственные препараты, произведенные в УрФО, получены различные коэффициенты вариации рыночных цен для различных ценовых сегментов. Общая вариация цен (во всех ценовых сегментах) составила 14,6%, что сопо-

ставимо с предельными торговыми надбавками в соответствии с Постановлением Региональной энергетической комиссии Свердловской области от 20.10.2021 № 103-ПК, Постановлением Департамента государственного регулирования цен и тарифов Курганской области от 09.11.2021 №47-21, Постановлением Министерства тарифного регулирования и энергетики Челябинской области от 17.09.2021 № 49/1 и Распоряжением Департамента тарифной и ценовой политики Тюменской области от 27.09.2021 №149/01-21. Таким образом, общая вариация торговой надбавки позволяет предположить наличие элементов дискриминационного ценообразования на лекарственные препараты для фармацевтического рынка УрФО. При оценке частных коэффициентов вариации в отдельных ценовых сегментах нами показан наиболее рискованный ценовой сегмент – от 100 до 200 руб./уп. для которого характерно варьирование розничной цены 0,197 в зависимости от региона дистрибьюции товарного запаса. В общем наборе ценовых диапазонов сопоставимые высокие показатели вариативности розничного ценообразования отмечены для диапазона цен  $p \in (100;400]$ . В работах [7, 8] показано, что инфляционный процесс сконцентрирован в ценовом диапазоне от 150 до 500 руб./уп. и опосредован в основном при формировании оптовой цены на лекарственный препарат, по нашим данным для данного диапазона цен риск ценовой дискриминации максимален не смотря на сдерживающий фактор системы ЖНВЛП. В работе [8] отмечается конкурентный характер ценообразования на ЛП в сегменте аптек, что выравнивает цену для потребителя, отмечается смещение риска ценовых скачков в оптовый агрегат рынка. По нашей оценке, для сегмента электронной коммерции закономерности формирования цены конечного потребления лекарственного препарата, локализованного в УрФО, повторяют закономерности оптового ценообразования, что формирует целесообразность таргетирования торговых надбавок регулятором и внедрения дополнительных механизмов социальной поддержки в территориальной системе лекарственного обеспечения.

**Выводы.** Результаты организационно-фармацевтического и экономического анализа ценообразования на лекарственные препараты, производимые в регионах УрФО свидетельствуют о наличии элементов дискриминационного ценообразования в средне-низком ценовом сегменте. Фармакотерапевтический профиль полученного критического сегмента (100-200 руб./уп.) позволяет описать целевого потребителя как пациента среднего и старшего возраста с сердечно-сосудистой патологией, нарушением обмена веществ и не являющегося льготополучателем по программам ОНЛП (обеспечение необходимыми лекарственными препаратами в рамках государственной социальной помощи за счет средств федерального бюджета) и региональными программами льготного лекарственного обеспечения. Фактическая вариация цен и профиль пациента формируют социальную значимость раз-

работки дополнительных региональных инструментов поддержания доступности лекарственных препаратов в выявленных ассортиментных и ценовых диапазонах. В частности, полученный нами ассортиментный набор с максимальными значениями региональной вариации цены может быть использован как дополнительный инструмент разработки спецификаций лекарственных препаратов в рамках офсетных контрактов в промышленной фармации.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гимранова Г. И., Букатов Е. Б. Внешнее референтное ценообразование на лекарственные средства в странах ЕАЭС // Экономические исследования и разработки. – 2020. – №. 9. – С. 60-67. [Gimranova GI, Bukatov EB. Vneshnee referentnoe cenoobrazovanie na lekarstvennyye sredstva v stranah EAES [External reference pricing for medicines in the EAEU countries]. Ekonomicheskie issledovaniya i razrabotki [Economic research and development]. 2020; №. 9: 60-67 (In Russ.)].
2. Постановление Правительства РФ от 29.10.2010 N 865 (ред. от 18.11.2020) «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 29.10.2010 N 865 (red. ot 18.11.2020) «O gosudarstvennom regulirovanii cen na lekarstvennyye preparaty, vkhlyuchennyye v perechen' zhiznennno neobkhodimyyh i vazhnejshih lekarstvennykh preparatov»] [Decree of the Government of the Russian Federation of October 29, 2010 N 865 (as amended on November 18, 2020) «On state regulation of prices for medicines included in the list of vital and essential medicines». (In Russ.)]. [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_186127](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_186127)
3. Синюшкина С. Д., Гарин Л. Ю. О ценообразовании на лекарственные препараты //European and Asian Law Review. – 2020. – №. 1. – С. 92-99. [Sinyushkina SD, Garin LYu. O cenoobrazovanii na lekarstvennyye preparaty [About drug pricing]. European and Asian Law Review [European and Asian Law Review] 2020; №. 1: 92-99 (In Russ.)]. DOI: 10.34076/2619-0672-2020-4-1-92-99
4. Пустынникова Е. В., Ометова Д. А. Современные тенденции развития фармацевтического рынка // Скиф. Вопросы студенческой науки. – 2018. – №. 11 (27). – С. 231-235. [Pustynnikova EV, Ometova DA. Sovremennyye tendencii razvitiya farmacevticheskogo rynka [Modern trends in the development of the pharmaceutical market]. Skif. Voprosy studencheskoj nauki [Sciff. Issues of student science]. 2018; №. 11 (27): 231-235. (In Russ.)].
5. Орлов А. С., Иванова М. С., Федорина Е. В. Факторы ценообразования на фармацевтическом рынке // Инновации в здоровье нации. – 2019. – С. 321-325. [Orlov AS, Ivanova MS, Fedorina EV. Faktory cenoobrazovaniya na farmacevticheskom rynke [Pricing factors in the pharmaceutical market]. Innovacii v zdorov'e natsii [Innovations in the health of the nation]. 2019; 321-325. (In Russ.)].
6. Орлов А. С. Оценка уровня концентрации продаж в рамках процесса разработки стратегических решений в области ценообразования на лекарственные препараты //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24. – №. 12. – С. 61-66. [Orlov AS. Ocenka urovnya koncentracii prodazh v ramkakh processa razrabotki strategicheskikh reshenij v oblasti cenoobrazovaniya na lekarstvennyye preparaty [Assessment of the level of sales concentration as part of the process of developing strategic decisions in the field of drug pricing]. Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pu'l's» [Medical and pharmaceutical magazine «Pulse»]. 2022; 61-66. (In Russ.)].
7. Овод А. И. Изменение цен на лекарственные препараты В России в условиях кризиса //Региональный вестник. – 2020. – №. 9. – С. 94-96. [Ovod AI. Izmenenie cen na lekarstvennyye preparaty V Rossii v usloviyakh krizisa [Changes in prices for medicines in Russia during the crisis]. Regional'nyj vestnik [Regional Bulletin]. 2020; №9: 94-96. (In Russ.)].
8. Бреднева Н. Д., Петрова М. С., Путинцева А. С. Актуальные аспекты формирования цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов //Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5. – №. 3. – С. 39-41. [Bredneva ND, Petrova MS, Putinceva AS. Aktual'nye aspekty formirovaniya cen na lekarstvennyye preparaty, vkhlyuchennyye v perechen' zhiznennno neobkhodimyyh i vazhnejshih lekarstvennykh preparatov [Actual aspects of the formation of prices for medicines included in the list of vital and essential medicines]. Universitetskaya medicina Urala [University Medicine of the Urals]. 2019; T5 №3: 39-41. (In Russ.)].
9. Грентикова И.Г., Гришаева О.В., Большаков В.В., Мальцева Е.М. Современные методы фармацевтического ценообразования // Фундаментальные исследования. – 2022. – № 5. – С. 35-39; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=43250> (дата обращения: 19.09.2023). [Grentikova IG, Grishaeva OV, Bol'shakov VV, Mal'ceva EM. Sovremennyye metody farmacevticheskogo cenoobrazovaniya [Modern methods of pharmaceutical pricing]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]. 2022; №5: 35-39. (In Russ.)].
10. Калабина Е. Г., Бегичева С. В. Исследование доступности лекарственного обеспечения населения в контексте развития региональной системы здравоохранения (кейс Свердловской области) //Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Экономика и управление. – 2022. – №. 4. – С. 68-79. [Kalabina EG, Begicheva SV. Issledovanie dostupnosti lekarstvennogo obespecheniya naseleniya v kontekste razvitiya regional'noj sistemy zdravookhraneniya (kejs Sverdlovskoj oblasti) [Research on the availability of medicines for the population in the context of the development of the regional health system (case of the Sverdlovsk region)]. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta [Bulletin of the Voronezh State University]. 2022; №4: 68-79. (In Russ.)].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТОКСОКАРОЗА ВЗРОСЛОГО С ОТЁКОМ ГОРТАНИ И АНГИОТЕКАМИ

**МОТЫРЕВА АНТОНИНА ИОСИФОВНА**, ORCID ID: 0009-0005-2962-3134, канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, 426034, Удмуртская Республика, г.Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: Antonina.44@mail.ru

**ХРАБРОВ ИВАН СЕРГЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2829-7355, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, 426034, Удмуртская Республика, г.Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: iv.hrabrov@yandex.ru

**ОСИПАНОВА ВИКТОРИЯ ОЛЕГОВНА**, ORCID ID: 0009-0006-3371-5514, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, 426034, Удмуртская Республика, г.Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: Osipanova.v@yandex.ru

**ФАЙЗУЛЛИНА ДИНАРА ЭДУАРДОВНА**, ORCID ID: 0009-0004-7472-9491, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, 426034, Удмуртская Республика, г.Ижевск, ул. Коммунаров, 281, e-mail: fayzullina.dinara@mail.ru

**Реферат. Введение.** Токсокароз — паразитарное заболевание, вызываемое миграцией личинок аскарид животных семейства псовых (*T. canis*). Характеризуется длительным рецидивирующим течением и полиорганными поражениями иммунологической природы. Ведущим патогенетическим фактором является сенсбилизация организма экзо- и эндоантигенами токсокар, образующимися после разрушения личинок, что приводит к развитию аллергических реакций немедленного и замедленного типа. **Цель.** Провести обзор научной литературы, посвященной токсокарозу, с предоставлением собственного клинического наблюдения развития кожной формы токсокароза у мужчины 36 лет с развитием осложнения в виде ангионевротического отека. **Материалы и методы** исследования. Обзор зарубежных публикаций в базе данных PubMed по данному гельминтозу. Клинический случай пациента Е., 36 лет, с развитием осложненной кожной формы токсокароза по типу ангионевротического отека. **Результаты и их обсуждение.** В процессе проведенных инструментально-лабораторных исследований у пациента были обнаружены антитела к *Toxocara canis* (титр в динамике 1:6400, 1:400). Обращает на себя внимание сильнейшая аллергическая реакция, которая проявлялась пятнисто-папулезной сливной сыпью с зудом по типу ангионевротического отека. Особенностью протекания заболевания явилось появление сыпи и отека гортани при каждом приеме пищи, что требовало вызова неотложной медицинской помощи. При лабораторном исследовании крови пациента не было выявлено эозинофилии и отклонения основных показателей крови в общем анализе крови от референсных значений. **Выводы.** Токсокароз часто имитирует клинические проявления различных заболеваний (ОРВИ, поражение глаз, неврологических нарушений в виде эозинофильного менингоэнцефалита, увеличение периферических лимфатических узлов, печени и селезенки, аллергических реакций в виде крапивницы и ангионевротического отека), что вызывает трудности в постановке верного диагноза. Отсутствие осторожности врачей в отношении аллергических реакций у взрослых, сопровождающихся кожными проявлениями, может привести к неверному этиологическому диагнозу. Таким образом, мы напоминаем клиницистам о возможности протекания данного гельминтоза у взрослых в кожной форме с развитием ангионевротического отека.

**Ключевые слова:** токсокароз, аллергическая реакция, кожная форма паразитоза, *T. Canis*.

**Для ссылки:** Мотырева А.И., Храбров И.С., Осипанова В.О., Файзуллина Д.Э. Клинический случай токсокароза взрослого с отёком гортани и ангиотеками // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.97-101. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).97-101.

## A CLINICAL CASE OF TOXOCARIASIS IN AN ADULT WITH LARYNGO- AND ANGIOEDEMAS

**MOTYREVA ANTONINA I.**, ORCID ID: 0009-0005-2962-3134, Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Infectious Diseases, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Udmurt Republic, e-mail: Antonina.44@mail.ru

**HRABROV IVAN S.**, ORCID ID: 0000-0003-2829-7355, Student at the Department of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Udmurt Republic, e-mail: iv.hrabrov@yandex.ru

**OSIPANOVA VICTORIA O.**, ORCID ID: 0009-0006-3371-5514, Student at the Department of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Udmurt Republic, e-mail: osipanova.v@yandex.ru

**FAYZULLINA DINARA E.**, ORCID ID: 0009-0004-7472-9491, Student at the Department of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Udmurt Republic, e-mail: fayzullina.dinara@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Toxocariasis is a parasitic disease caused by the migration of the larvae of canids roundworm (*T. canis*). It is characterized by a long-term relapsing course and multiple organ lesions of an immunological nature. The core pathogenetic factor is sensitizing the body by *Toxocara* exo- and endoantigens formed after the larvae are destructed, which leads to the development of immediate and delayed allergic reactions. **The aim** of study was to review the scientific literature on toxocariasis, and to present a clinical case report of cutaneous form of toxocariasis

in a 36-year-old man complicated by angioedema. **Material and Methods.** Review of foreign publications on this helminthiasis in the PubMed databases. Clinical case of patient E., 36 years old, with the development of a complicated cutaneous form of toxocarosis of the angioedema type. **Results and Discussion.** During the instrumental and laboratory studies, antibodies to *Toxocara canis* were detected (titer in dynamics 1:6400 and 1:400) in the patient. Noteworthy was a severe allergic reaction, which manifested itself as itching maculopapular confluent rash resembling angioedema. A peculiarity of the course of the disease was the manifestation of rash and swelling of the larynx with each meal, which required calling emergency medical help. Laboratory testing of the patient's blood did not show eosinophilia or any other deviations of the core blood parameters in the general blood test from the reference values. **Conclusions.** Toxocarosis often imitates the clinical manifestations of various diseases, such as ARVI, eye damage, neurological disorders (eosinophilic meningoencephalitis), enlargement of peripheral lymph nodes, liver and spleen, and allergic reactions in form of urticaria and angioedema, which causes difficulties diagnosing it correctly. Lack of physicians' alertness regarding allergic reactions in adults accompanied by skin manifestations may lead to an incorrect etiological diagnosis. Thus, we remind clinicians that this helminthiasis may occur in adults in cutaneous form with the development of angioedema.

**Keywords:** toxocarosis, allergic reaction, cutaneous form of parasitosis, *T. canis*.

**For reference:** Motyrev A I, Hrabrov I S, Osipanova V O, Fayzullina D E. A clinical case of toxocarosis in an adult with laryngo- and angio edemas. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023. 16(5): 97-101.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).97-101.

**В**ведение. Токсокароз — паразитарное заболевание, вызываемое миграцией личинок аскарид животных семейства псовых (*T. canis*). Прямой контакт с животными не считается потенциальным риском, так как для яиц токсокары требуется как минимум 2 недели, чтобы стать инвазивным для человека [1]. Паразитические нематоды рода *Toxocara* являются социально-экономически важными зоонозными патогенами. По данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 5% населения США инфицировано токсокарой. Последние данные свидетельствуют о том, что в некоторых странах влияние токсокароза на здоровье человека усиливается [2]. Общая заболеваемость токсокарозом в России невелика и колеблется от 1,6 до 2,7 на 100 000 населения, тогда как в ряде гиперэндемичных регионов, таких как Алтай, Курган, Пермь и Удмуртия, она достигает 43 на 100 000 населения [3]. Собаки и кошки являются наиболее важными переносчиками токсокароза, особенно в развивающихся странах, где большинство кошек и собак имеют доступ к общественным паркам и игровым площадкам, выступая в качестве основного источника загрязнения почвы и создавая огромный риск заражения человека инфекционными агентами [4]. Люди заражаются токсокарами при случайном проглатывании инфицированных яиц из зараженной почвы, воды, фруктов или овощей, а также с недостаточно термически обработанным мясом. Возможно заражение при прямом контакте с собаками или кошками [5].

Спектр клинических проявлений токсокароза широко варьирует от бессимптомных случаев до генерализованных инфекций [6, 7]. Классическая генерализованная форма проявляется воспалительным процессом, увеличением периферических лимфатических узлов, печени и селезенки. Скрытая форма проявляется неспецифически, с клиническими симптомами, которые включают лимфаденопатию, дерматологические нарушения (обычно крапивницу), артралгию и астму. Бессимптомная инфекция диагностируется при наличии эозинофилии, антитела обнаруживаются случайно, без типичных симптомов инфекции.

Исходя из клинических проявлений, выделяют острую, латентную и хроническую стадии токсокароза [8]. Острая стадия обусловлена миграцией личинок возбудителя данного паразитоза «синдром larva migrans». Это может проявляться неспецифическими симптомами, такими как миалгия, лихорадка, общее недомогание, и может вызывать эпизоды бронхоспазма или гиперреактивности бронхов, особенно у детей или людей, предрасположенных к аллергическим заболеваниям [8,9]. В качестве лабораторного признака может быть обнаружена выраженная эозинофилия [10]. Хроническая стадия возникает как следствие воспалительного процесса, вызванного присутствием паразита в тканях. Симптомы будут зависеть от пораженного органа. При легочном поражении возможна одышка, сухой кашель, свистящее дыхание, бронхоспазм, интерстициальная пневмония и плеврит [10,11]. Эта фаза также может проявляться зудом и эозинофильной крапивницей [12]. Другие проявления включают артралгию, васкулит, миокардит, перикардальный выпот и др. Латентный токсокароз в меньшей степени зависит от местной реакции на личинки токсокары, а в большей — от иммунопатологического ответа пораженного органа. Клинические проявления весьма переменчивы и могут проявляться в виде легочных заболеваний, таких как астма, острый бронхит или пневмонит с синдромом Леффлера или без него [13,14]; дерматологические заболевания, такие как хроническая крапивница или экзема, лимфаденопатия, миозит и артралгия [7]. Связь наблюдаемых клинических симптомов с токсокарной инфекцией требует хороших клинических знаний и оценки лабораторных тестов, таких как обнаружение IgG и специфических антител IgE, выраженной эозинофилии и гипергаммаглобулинемии. Латентный токсокароз часто подтверждается облегчением или исчезновением неспецифических симптомов после проведения антигельминтного лечения [15].

Диагноз токсокароза устанавливается на основании данных эпидемиологического анамнеза, клиники и лабораторных исследований. Обычно используется метод ИФА, диагностическим титром считают титр антител 1:400 и выше (в ИФА). Титр

антител 1:400 свидетельствует об инвазии паразита в организм человека. Титр антител 1:800 и выше свидетельствует о заболевании токсокарозом.

В клиническом анализе крови в остром периоде заболевания будет наблюдаться лейкоцитоз, высокая эозинофилия и повышение СОЭ; в более позднем периоде незначительное повышение или нормальный уровень эозинофилов. В биохимическом анализе крови в острый период заболевания наблюдается гипергаммаглобулинемия. При нарушениях функций печени - повышение АЛТ, АСТ, общего билирубина, ГГТ и щелочной фосфатазы. Микроскопия мокроты - эозинофилия [15, 16].

**Цель.** Провести обзор научной литературы, посвященной токсокарозу, с предоставлением собственного клинического наблюдения развития пятнисто-папулезной сыпи у мужчины 36 лет с развитием осложнения в виде ангионевротического отека. **Материалы и методы** исследования. Обзор

зарубежных и отечественных публикаций в базе данных PubMed и eLibrary по данному гельминтозу. Клинический случай пациента Е., 36 лет, с развитием осложненной кожной формы токсокароза по типу ангионевротического отека. От пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию его медицинских данных. **Результаты и их обсуждение.** Пациент Е., 36 лет, был госпитализирован в республиканскую клиническую инфекционную больницу 03.04.2023г. с жалобами на пятнисто-папулезную сыпь, сопровождающуюся сильным зудом. Из анамнеза жизни больного известно, что он проживает в сельской местности и работает в правоохранительных органах, ежегодно проходит диспансерное наблюдение. Со слов пациента, изменение со стороны кожных покровов впервые выявил 03.03.2023г, после чего обратился за экстренной медицинской помощью, от госпитализации отказался. Самостоятельно начал принимать



Рис. 1. Вид спереди. Фотография пациента в первый день высыпаний.  
Fig. 1. Front view. Photograph of the patient on the first day of the rash.



Рис. 2. Вид сзади. Фотография пациента в первый день высыпаний.  
Fig. 2. Rear view. Photograph of the patient on the first day of the rash.



Рис. 3. Вид спереди. Фотография пациента в первый день высыпаний.  
Fig. 3. Front view. Photograph of the patient on the first day of the rash.

антигистаминные препараты. 05.03.2023 г. повторно появились высыпания с зудом (рис. 1-3), обратился в поликлинику по месту жительства, был направлен участковым терапевтом на стационарное лечение в терапевтическое отделение. В ходе обследования был выполнен анализ крови на антитела *T. canis* методом ИФА (табл. 1) и рекомендовано стационарное лечение в инфекционном отделении.

При поступлении в инфекционную больницу состояние удовлетворительное. На фоне бледных кожных покровов отмечается ярко-красная пятнисто-папулезная сыпь, выступающая над поверхностью кожи и сопровождающаяся зудом. Аускультативно

дыхание везикулярное, хрипов, крепитации, шума трения плевры не выслушивается. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 16 в мин, SpO2 – 96%, артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. Синдром Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Исследования, проведенные на базе республиканской клинической инфекционной больницы (госпитализация с 08.04.2023 – 14.04.2023) и терапевтического отделения стационара (госпитализация с 06.03.2023 – 20.03.2023) (табл. 2-6).

Определение антител к *Toxocara canis* в крови

Таблица 1

Determination of antibodies to *Toxocara canis* in the blood

Table 1

15.03.2023	Коэффициент позитивность – 3,6. Титр IgG 1:6400
07.04.2023	Коэффициент позитивность – 3,4. Титр IgG 1:400

Таблица 2

## Общий анализ крови в динамике

Table 2

## General blood test in dynamics

	Уровень гемоглобина в крови (г/л)	Уровень лейкоцитов в крови (x 10 <sup>9</sup> /л)	Уровень эритроцитов в крови (x 10 <sup>12</sup> /л)	Гематокрит (%)	Уровень тромбоцитов (x 10 <sup>9</sup> /л)	СОЭ (мм/ч)
07.03.2023	144	11,9	4,7	44,2	258	4
03.04.2023	154	8,3	4,89	46,5	252	5
07.04.2023	145	9,4	4,51	42,3	193	2

Таблица 3

## Лейкоцитарная формула

Table 3

## Leukocyte formula

	Палочкоядерные (%)	Сегментоядерные (%)	Эозинофилы (%)	Моноциты (%)	Лимфоциты (%)	Юные (%)	Базофилы (%)
07.03.2023	0	65	1	6	28	0	0
03.04.2023	0	73	3	2	22	0	0

Таблица 4

## Общий анализ мочи в динамик

Table 4

## General analysis of urine in dynamics

	Цвет	Прозрачность	Удельный вес	pH
07.03.2023	соломенно-желтый	прозрачная	1011	6,0
04.04.2023	соломенно-желтый	прозрачная	1010	6,5
07.04.2023	соломенно-желтый	прозрачная	1006	5,5

Таблица 5

## Биохимический анализ крови

Table 5

## Blood chemistry

	АЛТ (ЕД/л)	АСТ (ЕД/л)	Глюкоза (ммоль/л)	Мочевина (ммоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)	С-реактивный белок (мг/л)	Калий (ммоль/л)	Натрий (ммоль/л)	Общий белок (г/л)
07.03.2023	26,2	27,4	3,4	4,7	101	7,5	3,5	140	75,1
07.04.2023	60,4	25,4	4,4	4,0	78	1,5	3,96	140,5	81,2

Таблица 6

## Копрологическое исследование кала

Table 6

## Coprological examination of feces

Дата проведения анализа	Цвет	Темно-коричневый
07.03.2023	Реакция	щелочная
	Мышечная ткань	+
	Непереваренная клетчатка	+
	Перевариваемая клетчатка	+
	Крахмал внеклеточный	+
	Слизь	+
	Лейкоциты	Единичные в п/зр
	Эритроциты	0
	Реакция на скрытую кровь	отрицательная
	Простейшие и яйца гельминтов	Не обнаружены
	H. pylori	Не обнаружена

Кровь на IgE общий от 16.03.2023: 168,80 МЕ/мл (0-100 МЕ/мл).

Проведено лечение на базе терапевтического отделения больницы: гипоаллергенная диета, инфузия преднизолона 60 мг в/в, К+, Mg<sup>2+</sup> аспаргинат 10,0 в/в, инфузия CaCl<sub>2</sub> 10,0 в/в, инфузия дексаметазона 16 мг в/в, хлорпирамин 2% - 1,0 в/м – 3 раза в день, полисорб по 1 д.л. – 3 раза в день, омепразол 20 мг/сутки, лоратидин 10 мг/сутки. На фоне полученной десенсибилизирующей терапии отмечается уменьшение пятнисто-папулезной сыпи, прекратилась анафилактическая реакция, сопровождающаяся отеком гортани. Через 3 дня после выписки из стационара отмечает рецидив заболевания с появлением зудящей пятнисто-папулезной сыпи и затруднением дыхания на фоне приема пищи. На базе республиканской инфекционной больницы пациенту проведено следующее лечение: в/в капельно дексаметазон 4 мг, тиосульфат натрия 10,0 в течение 3 дней; альбендазол 400 мг 2 таб/сут в течении 11 дней, хлорпирамин 0,025 3 таб/сут в течении 11 дней. На фоне терапии состояние пациента нормализовалось, состояние при выписке удовлетворительное.

**Выводы:** Токсокароз часто имитирует клинические проявления различных заболеваний (ОРВИ, поражение глаз, неврологических нарушений в виде эозинофильного менингоэнцефалита, увеличение периферических лимфатических узлов, печени и селезенки, аллергических реакций в виде крапивницы и ангионевротического отека), что вызывает трудности в постановке верного диагноза. Отсутствие настороженности врачей в отношении аллергических реакций у взрослых, сопровождающихся кожными проявлениями, может привести к неверному этиологическому диагнозу. Таким образом, мы напоминаем клиницистам, что всевозможные кожные проявления у взрослых могут быть вызваны аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа вследствие сенсибилизации организма человека к антигенам гельминтов.

*Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Overgaauw PA. Aspects of Toxocara epidemiology: human toxocarosis. Crit Rev Microbiol. 1997; 23 (3): 215-31. DOI: 10.3109/10408419709115137
- Ma G, Holland CV, Wang T, et al. Human toxocariasis. Lancet Infect Dis. 2018; 18 (1): e14-e24. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30331-6
- Akhmadishina LV, Ruzina MN, Lukasheva MA, et al. Seroprevalence and incidence of human toxocarosis in Russia. Adv Parasitol. 2020; 109: 419-432. DOI: 10.1016/bs.apar.2020.01.015
- Chen J, Liu Q, Liu GH, et al. Toxocariasis: a silent threat with a progressive public health impact. Infect Dis Poverty. 2018; 7 (1): 59. DOI: 10.1186/s40249-018-0437-0
- Rostami A, Ma G, Wang T, et al. Human toxocariasis - A look at a neglected disease through an epidemiological 'prism'. Infect Genet Evol. 2019; 74:104002. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.104002
- Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. Clin Microbiol Rev. 2003; 16 (2): 265-72. DOI: 10.1128/CMR.16.2.265-272.2003
- Pawlowski Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. J Helminthol. 2001; 75 (4): 299-305. DOI: 10.1017/s0022149x01000464
- Roldan WH, Espinoza YA, Huapaya PE, Jimenez S. Diagnostico de la toxocarosis humana [Diagnosis of human toxocarosis]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2010; 27 (4): 613-620. DOI: 10.1590/s1726-46342010000400019
- Taylor MR, Keane CT, O'Connor P, et al. The expanded spectrum of toxocaral disease. Lancet. 1988; 1 (8587): 692-695. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)91486-9
- Roig J, Romeu J, Riera C, et al. Acute eosinophilic pneumonia due to toxocariasis with bronchoalveolar lavage findings. Chest. 1992; 102 (1): 294-6. DOI: 10.1378/chest.102.1.294
- Ashwath ML, Robinson DR, Katner HP. A presumptive case of toxocariasis associated with eosinophilic pleural effusion: case report and literature review. Am J Trop Med Hyg. 2004; 71 (6): 764
- Kim MH, Jung JW, Kwon JW, et al. A case of recurrent toxocariasis presenting with urticaria. Allergy Asthma Immunol Res. 2010; 2 (4): 267-270. DOI 10.4168/air.2010.2.4.267
- Feldman GJ, Parker HW. Visceral larva migrans associated with the hypereosinophilic syndrome and the onset of severe asthma. Ann Intern Med. 1992; 116 (10): 838-840. DOI: 10.7326/0003-4819-116-10-838
- Inoue K, Inoue Y, Arai T, et al. Chronic eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans. Intern Med. 2002; 41 (6): 478-482. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.478
- Abe K, Shimokawa H, Kubota T, et al. Myocarditis associated with visceral larva migrans due to Toxocara canis. Intern Med. 2002; 41 (9): 706-708. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.706
- Magnaval JF, Fillaux J, Cassaing S, et al. Human toxocariasis and atopy. Parasite. 2020; 27: 32. DOI: 10.1051/parasite/2020029

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕПАРНОЙ ПЕРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ

**ШНЯКИН ПАВЕЛ ГЕННАДЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-6321-4557; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой нейрохирургии, травматологии и ортопедии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 корп.3; врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1 ККБ№1, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка 3а; заместитель руководителя регионального сосудистого центра ККБ№1, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка 3а., e-mail: shnyakinpavel@mail.ru

**ПРОТОПОПОВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5387-6944; докт. мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО КрасГМУ им. Проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 корп. 3; заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. Проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 корп.3; врач рентгенохирургических методов диагностики и лечения ККБ№1, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, e-mail: rector@krasgmu.ru

**БОТОВ АНТОН ВИТАЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-6393-0430; канд. мед. наук., ассистент кафедры нейрохирургии, травматологии и ортопедии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 корп.3; Заведующий отделением нейрохирургии №2 ККБ№1, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка 3а, e-mail: doktor\_anton@rambler.ru

**ЛИТВИНЮК НИКИТА ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0630-7244; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ККБ№1, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка 3а; ассистент кафедры лучевой диагностики и ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 корп.3, e-mail: nikita.litvinyuk@list.ru

**ТЮМЕНЦЕВ НИКОЛАЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-4478-3599; ассистент кафедры лучевой диагностики и ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. Проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 корп.3; врач-рентгенолог ККБ№1, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка 3а, e-mail: niktum@mail.ru

**ВОРОНКОВСКИЙ ИВАН ИГОРЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1241-9207; клинический ординатор кафедры нейрохирургии, травматологии и ортопедии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, корп.3, e-mail: ivoronkovskiy@bk.ru

**Реферат. Введение.** Варианты строения сосудов Виллизиевого круга встречаются достаточно часто, и по ряду наблюдений нередко ассоциированы с некоторыми цереброваскулярными заболеваниями. Единая непарная передняя мозговая артерия характерна для млекопитающих, но при этом редко встречается у человека. Повышенные гемодинамические нагрузки, вследствие кровоснабжения обоих полушарий непарной передней мозговой артерией, могут приводить к образованию на ней аневризм. **Цель исследования** – оценить частоту встречаемости непарной передней мозговой артерии и её связь с цереброваскулярной патологией. **Материалы и методы.** Проведен анализ российских и зарубежных публикаций по вариантам строения передних мозговых артерий за период 2000-2022гг. Выбранный промежуток обусловлен широким внедрением в этот период ангиографических исследований головного мозга. Также представлено 2 собственных клинических наблюдения пациентов с непарной передней мозговой артерией. **Результаты и их обсуждения.** По данным обзора литературы непарная передняя мозговая артерия встречается в 0,3-4% случаев. Наиболее часто непарная передняя мозговая артерия ассоциирована с развитием дистальных аневризм. Тромбоз этой артерии приводит к появлению двусторонних очагов ишемии в медиальных отделах лобных и теменных долей. Нами представлены клинические случаи наличия единой непарной передней мозговой артерии у пациентов с дистальной аневризмой и артериовенозной мальформацией. **Выводы.** Единая непарная передняя мозговая артерия является редким вариантом строения Виллизиевого круга и может предрасполагать к развитию цереброваскулярной патологии. **Ключевые слова:** Виллизиев круг, инсульт, аневризма, передняя мозговая артерия, непарная передняя мозговая артерия, вариантная анатомия.

**Для ссылки:** Шнякин П.Г., Протопопов А.В., Ботов А.В., и др. Клиническое значение непарной мозговой артерии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.102-106. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).102-106.

## CLINICAL RELEVANCE OF AZYGOS ANTERIOR CEREBRAL ARTERY

**SHNYAKIN PAVEL G.**, ORCID ID: 0000-0001-6321-4557; Dr. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Neurosurgery, Traumatology, and Orthopedics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak str., Bldg. 3, Krasnoyarsk, Russia. Neurosurgeon at the Department of Neurosurgery No. 1, RCH 1, 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russia. Deputy Head of the Regional Vascular Center at RCH 1, 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russia. E-mail: shnyakinpavel@mail.ru

**ПРОТОПОПОВ АЛЕКСЕЙ В.**, ORCID ID: 0000-0001-5387-6944; Dr. sc. med., Professor, Rector of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak str., Bldg. 3, Krasnoyarsk, Russia. Head of the Department of Radiological Diagnostics at Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak str., Bldg. 3, Krasnoyarsk, Russia. Physician for interventional radiology and treatment at RCH 1, 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russia. E-mail: rector@krasgmu.ru

**БОТОВ АНТОН В.**, ORCID ID: 0000-0001-6393-0430; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Neurosurgery, Traumatology, and Orthopedics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak str., Bldg. 3, Krasnoyarsk, Russia. Head of the Department of Neurosurgery No. 2, RCH 1, 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russia. E-mail: doktor\_anton@rambler.ru

**ЛИТВИНЮК НИКИТА В.**, ORCID ID: 0000-0002-0630-7244; Head of the Department of Interventional Radiology and Treatment at RCH 1, 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russia. Assistant Professor at the Department of Diagnostic Radiology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak str., Bldg. 3, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: nikita.litvinyuk@list.ru

**TYUMENTSEVNIKOLAYV.**, ORCID ID: 0000-0003-4478-3599; Assistant Professor at the Department of Diagnostic Radiology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak str., Bldg. 3, Krasnoyarsk, Russia. Radiologist at RCH 1, 3a Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russia. E-mail: niktum@mail.ru

**VORONKOVSKIYIVANI.**, ORCID ID: 0000-0003-1241-9207; Resident physician at the Department of Neurosurgery, Traumatology, and Orthopedics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak str., Bldg. 3, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: ivoronkovskiy@bk.ru

**Abstract. Introduction.** Vascular variations in the Circle of Willis occur rather frequently and, according to some observations, are often associated with some cerebrovascular diseases. A single azygos anterior cerebral artery is characteristic of mammals but rare in humans. Increased hemodynamic loads due to the blood supply of both hemispheres by a single azygos anterior cerebral artery can lead to the formation of aneurysms in it. **Aim.** This study is aimed at assessing the incidence of the azygos anterior cerebral artery and its association with cerebrovascular pathology. **Materials and Methods.** We analyzed Russian and foreign publications on the structural variants of anterior cerebral arteries over the years 2000-2022. This period was selected due to the wide implementation of cerebral angiographic studies in those years. We also presented two cases of our clinical patients having an azygos anterior cerebral artery. **Results and Discussion.** According to the literature review, an azygos anterior cerebral artery occurs in 0.3-4% of cases. Azygos anterior cerebral artery is most frequently associated with the development of distal aneurysms. Thrombosis of this artery leads to bilateral ischemic foci in the medial parts of the frontal and parietal lobes. We present clinical cases of a single azygos anterior cerebral artery in patients with distal aneurysms and arteriovenous malformation. **Conclusions.** A single azygos anterior cerebral artery is a rare variant of the Circle of Willis structure and may predispose to the development of cerebrovascular pathology.

**Keywords:** Circle of Willis, stroke, aneurysm, anterior cerebral artery, azygos anterior cerebral artery, variant anatomy.

**For reference:** Shnyakin PG, Protopopov AV, Botov AV et al. Clinical relevance of azygos anterior cerebral artery. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023. 16(5): 102-106. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).102-106.

**В**ведение. Цереброваскулярные заболевания остаются одной из ведущих причин смертности населения во всем мире. Среди множества факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения определенную патогенетическую роль играет вариантная анатомия церебральных артерий. Это связано с тем, что индивидуальные особенности строения и отхождения артерий Виллизиевого круга определяют компенсаторные возможности мозгового кровотока как в норме, так и при развитии патологии. Кроме того, некоторые варианты строения мозговых артерий могут непосредственно предрасполагать к развитию цереброваскулярной патологии.

По данным Н.А. Трушель (2016), исследовавшего 467 анатомических препаратов головного мозга у лиц, умерших от причин, не связанных с цереброваскулярной патологией, классический тип строения Виллизиевого круга выявлен в 34,3% случаев. А при исследовании ангиограмм 100 пациентов с цереброваскулярной патологией, классически тип строения Виллизиевого круга не встретился ни разу [1].

В данном обзоре остановимся на вариантной анатомии передней мозговой артерии (ПМА), которая начинается в месте бифуркации внутренней сонной артерии и имеет несколько сегментов. Предкоммуникантный сегмент простирается от места бифуркации до передней соединительной артерии (ПСА), посткоммуникантный сегмент – от ПСА до ветвления на конечные корковые ветви. В нейрохирургической литературе принято разделять сегменты передней мозговой артерии на А1-сегмент (предкоммуникантный), А2-сегмент (от ПСА до бифуркации на перикаллозную и каллозомаргинальную артерию), А3-сегмент (простирающийся вдоль мозолистого тела), А4-сегмент (конечные корковые ветви).

Наиболее подробно в научных публикациях уделено внимание вариантной анатомии предкоммуникантного (А1) сегмента передней мозговой артерии. Так, достаточно часто встречается гипоплазия одного из А1-сегментов ПМА, когда доминирующий противоположный сегмент артерии берет на себя основную функцию в кровоснабжении медиальных отделов обеих лобных и теменных долей. В случаях, когда от доминирующего А1-сегмента отходят оба А2-сегмента ПМА, говорят о «передней трифуркации внутренней сонной артерии». В ряде научных публикаций доказана связь ассиметричного строения предкоммуникантных сегментов ПМА с развитием и риском разрыва артериальных аневризм комплекса ПМА-ПСА [2,3,4].

Публикации по вариантам строения посткоммуникантного сегмента ПМА встречаются реже. Из них наиболее изучен вариант строения, при котором отсутствует ПСА и оба предкоммуникантных сегмента ПМА сливаются в единый ствол. В российской и зарубежной научной литературе имеются разные названия единой формирующейся артерии: непарная передняя мозговая артерия, общая передняя мозговая артерия, непарная перикаллозная артерия. В данном обзоре обозначим её как «непарная передняя мозговая артерия» (НПМА).

Стоит отметить, что наличие единой посткоммуникантной передней мозговой артерии достаточно характерно для обезьян и многих других млекопитающих [5,6]. В этой связи иногда такой тип строения ПМА обозначают как «обезьяний тип».

По данным Е.В. Чаплыгиной и соавт. (2015) формирование НПМА связано с нарушением эмбриогенеза и сегментации передних мозговых артерий [7]. По данным М. Веуһан и соавт. (2020) НПМА образуется в результате сохранения эмбриональной срединной артерии мозолистого тела [8].

По данным разных авторов встречаемость НПМА колеблется от 0,3 до 4% случаев [9-11]. Разница в частоте встречаемости НПМА часто зависит от метода исследования – анатомические исследования или изучение ангиограмм. При этом даже среди одинаковых типов исследования определяется широкая вариабельность встречаемости данной артерии. Так, по данным К. Furuichi и соавт. (2018) НПМА выявлена в 1 из 20 анатомических препаратов головного мозга плодов [12], в то время как в работе L.P. Vasovic (2006) также исследовавших сосуды головного мозга плодов, НПМА встречалась в 10 раз реже – в 1 из 200 анатомических препаратов [13].

Существует несколько классификаций вариантов строения и деления НПМА. A.G. Baptista (1963) выделил 3 типа НПМА [14]:

1 тип: истинная НПМА, образующаяся путем слияния двух А1-сегментов.

2 тип: доминирующая А2-ПМА, от которой ветви отходят к обоим полушариям, но при этом имеется вторая А2-ПМА, которая гипоплазирована и/или заканчивается на уровне мозолистого тела.

3 тип: имеется 3 ветви А2-ПМА, одна из которых может быть доминирующей по диаметру и обеспечивать основное кровоснабжение обоих полушарий.

Н.А. Трушель (2016) выделяет два варианта строения НПМА: при первом варианте артерия делится на 2-4 крупные ветви на уровне колена мозолистого тела (38,4% случаев), при втором варианте такого деления не происходит, и артерия на своем протяжении отдает ветви к обоим полушариям (61,5% случаев) [1].

М. Веуһан и соавт. (2020), на основании исследования 4913 ангиограмм, выявили что НПМА встречалась в 57 случаях (29 мужчин и 28 женщин), что составило 1,16% [8]. Авторы выделили 4 типа НПМА:

- Тип А – ветвление НПМА на ветви происходит ниже уровня колена мозолистого тела (1 случай).

- Тип В – ветвление НПМА на ветви происходит на уровне колена мозолистого тела (4 случая).

- Тип С – деление НПМА на ветви происходит на уровне начальных отделов мозолистого тела (48 случаев).

- Тип D – ветвление НПМА на ветви происходит в средних отделах мозолистого тела (4 случая).

Кроме анатомических научных публикаций по НПМА, имеется много клинических научных исследований, изучающих связь НПМА с развитием патологии головного мозга.

Так, наличие единой передней мозговой артерии, кровоснабжающей оба полушария головного мозга, является предиктором того, что если в ней нарушится кровоток, то случится обширное двуполушарное поражение. Имеются публикации о формировании двусторонних очагов ишемии в медиальных отделах лобных и теменных долей на фоне тромбоза НПМА [15,16].

Учитывая то, что при НПМА на одну артерию приходится повышенная гемодинамическая нагрузка, связанная с кровоснабжением обоих полуша-

рий, это создает предпосылки для формирования на ней артериальных аневризм [8, 17-19].

По данным А. Uchino и соавт. (2006) из 18 случаев наблюдения НПМА у двух человек имелись дистальные аневризмы на ней [10]. Среди 57 случаев наблюдения НПМА М. Веуһан и соавт. (2016), дистальные аневризмы на ней встречались у 7 пациентов [8].

По данным ряда авторов аневризмы дистальных сегментов НПМА часто являются фузиформными и иногда достигают больших и гигантских размеров [20-22].

По данным В. Кара и соавт. (2008) НПМА может быть ассоциирована не только с артериальными аневризмами, но и с другими патологиями [23]. N. Nakamura и соавт. (1986) описывают случай разрыва аневризмы НПМА ассоциированной с межполушарной липомой [24]. J. Castro Castro и соавт. (2021) также описывают случай наличия НПМА ассоциированной с липомой мозолистого тела [25]. L.C. Meguins и соавт. (2017) описывают случай разрыва аневризмы НПМА, которая была плотно спаяна с менингиомой фалькса [9].

Ниже представлены собственные два наблюдения НПМА в клинической практике.

Клинический случай 1.

Пациент Г. 44 лет, поступил с массивным субарахноидальным кровоизлиянием в межполушарной щели. Выполнена мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТ-ангиография) и выявлена непарная передняя мозговая артерия, в дистальных сегментах которой выявлена мешотчатая аневризма размером до 6 мм (рис.1).

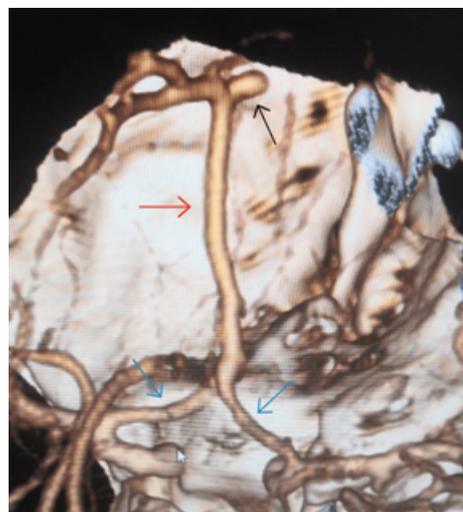


Рис. 1. МСКТ-ангиография пациента Г. После слияния двух предкоммуникативных сегментов ПМА (синие стрелки), определяется непарная передняя мозговая артерия (красная стрелка). Черной стрелкой обозначена аневризма.  
Fig. 1. MSCT angiography of patient G. After the fusion of two PMA pre-communicative segments (blue arrows), an azygos anterior cerebral artery (red arrow) is identified. The black arrow indicates an aneurysm

Пациенту выполнена рентгенэндоваскулярная окклюзия аневризмы (рис.2).

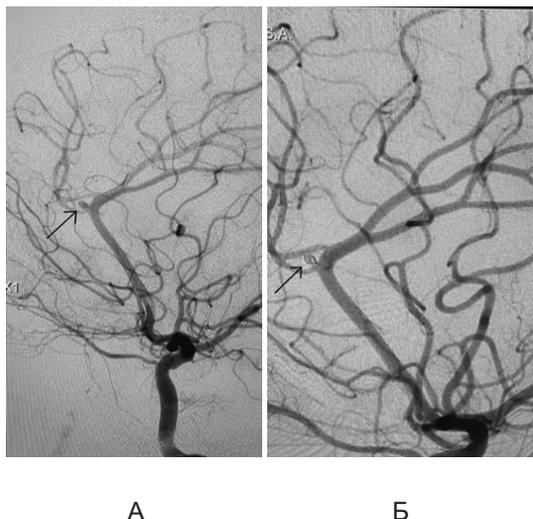


Рис. 2. Церебральная ангиография пациента Г., боковая проекция. А – до выключения аневризмы (черная стрелка), Б – после эмболизации аневризмы микроспиральями.

Fig. 2. Cerebral angiography of patient G., lateral projection. A - before aneurysm occlusion (black arrow), B - after aneurysm embolization with microspirals.

В данном наблюдении можно считать патогенетически ассоциированными наличие крупной НПМА и формирование на ней аневризмы в связи с повышенными гемодинамическими нагрузками.

Клинический случай 2.

Пациентка К., 42 лет поступила с геморрагическим инсультом на фоне разрыва артериовенозной мальформации (АВМ), получающей афференты из бассейна средней мозговой артерии и дренирующийся в расширенный сфенопариетальный синус (рис.3).

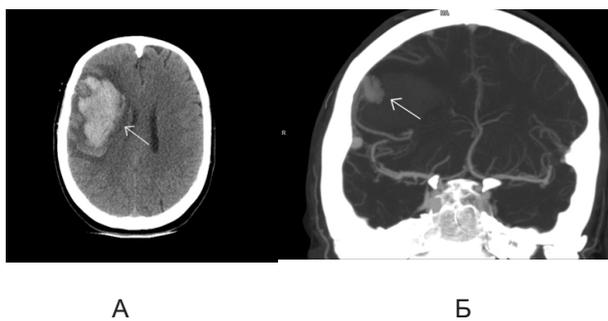


Рис. 3. МСКТ (А) и МСКТ-ангиограмма пациентки К. А – стрелкой указана внутримозговая гематома правой лобно-теменной области. Б – стрелкой указан узел артериовенозной мальформации.

Fig. 3. MSCT and MSCT-angiography.

A - intracerebral hematoma of the right frontoparietal region is indicated by an arrow. B - arrow indicates node of arteriovenous malformation with microspirals.

У пациентки также выявлена НПМА (рис.4).

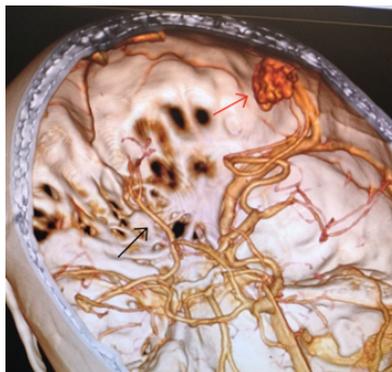


Рис. 4. МСКТ-ангиография (трехмерная реконструкция) пациентки К. Черной стрелкой указана НПМА, красной стрелкой – АВМ.

Fig. 4. MSCT-angiography (3D reconstruction) of patient K. The black arrow indicates azygos anterior cerebral artery, the red arrow shows AVM.

### Обсуждение

Непарная передняя мозговая артерия является редким вариантом строения, при этом может предрасполагать к развитию патологии. В первую очередь повышенные гемодинамические нагрузки, связанные с кровоснабжением из НПМА обоих полушарий мозга, могут приводить к формированию и разрыву дистальных аневризм передней мозговой артерии, о чем отмечено в ряде исследований [3,6,9,17-21,24]. В представленном нами клиническом наблюдении наличие единой НПМА также могло способствовать формированию и разрыву церебральной аневризмы вследствие повышенной гемодинамической нагрузки на один сосуд, участвующий в кровоснабжении обоих полушарий.

По данным ряда исследований, наличие НПМА может быть ассоциировано с другими церебральными патологиями [6,23,25]. Однако в научных публикациях нами не встретилось сочетание НПМА и артериовенозной мальформации. Нельзя исключить, что это простое совпадение аномалии строения и цереброваскулярной патологии. Тем не менее, возможно связь есть, так как НПМА и АВМ являются результатом нарушения нормального эмбриогенеза мозговых сосудов.

### Заключение

При выявлении по данным ангиографии единой непарной передней мозговой артерии необходимо тщательно исследовать наличие сочетанной цереброваскулярной патологии, в первую очередь дистальных церебральных аневризм.

**Степень прозрачности.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Трушель Н.А. Морфологические предпосылки развития нарушений мозгового кровообращения // Вестник ВГМУ. – 2016. – Т.15, №2. – С.44-51 [Trushel' NA. Morfologicheskie predposylki razvitiya narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya [Morphological prerequisites for the development of cerebral circulation disorders]. Vestnik VGMU [Bulletin VGMU]. 2016;15(2):44-51. (in Russ.)). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-predposylki-razvitiya-narusheniy-mozgovogo-krovoobrascheniya>
2. Park SC, Jung NY, Park ES, et al. Aplasia or Hypoplasia Affect the Morphology and Rupture Risk of Anterior Communicating Artery Aneurysm? J Korean Neurosurg Soc. 2022 (4):531-538. DOI: 10.3340/jkns.2021.0283.
3. Rinaldo L, McCutcheon BA, Murphy ME, et al. Relationship of A1 segment hypoplasia to anterior communicating artery aneurysm morphology and risk factors for aneurysm formation. J Neurosurg. 2017 (1):89-95. DOI: 10.3171/2016.7.JNS16736.
4. Zhang J, Can A, Lai PMR, et al. Vascular Geometry Associated with Anterior Communicating Artery Aneurysm Formation. World Neurosurg. 2021; e1318-e1325. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.11.160.
5. Tsuji K, Nakamura S, Aoki T, Nozaki K. The cerebral artery in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). Exp Anim. 2022 (3):391-398. DOI: 10.1538/expanim.22-0002.
6. Meguins LC, Hidalgo RC, Spotti AR, de Morais DF. Aneurysm of azygos anterior cerebral artery associated with falcine meningioma: Case Report and review of the literature. Surg Neurol Int. 2017;8:25. DOI: 10.4103/2152-7806.200577
7. Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Домбровский В.И. и др. Развитие, аномалии и вариантная анатомия артерий головного мозга // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т.4, вып.2. – С.52-59. [Chaplygina EV, Kaplunova OA, Dombrovskiy VI et al. Razvitie, anomalii i variantnaya anatomiya arterij golovnogo mozga [Development, Anomalies and Variant anatomy of Cerebral Arteries]. Zhurnal anatomii i gistopatologii [Journal of Anatomy and Histopathology.] 2015;4(2):52-59. (In Russ.)). DOI: 10.18499/2225-7357-2015-4-2-52-59
8. Beyhan M, Gökçe E, Karakuş K. Radiological classification of azygos anterior cerebral artery and evaluation of the accompanying vascular anomalies. Surg Radiol Anat. 2020 ;42(11):1345-1354. DOI: 10.1007/s00276-020-02509-4
9. Meguins LC, Hidalgo RC, Spotti AR, de Morais DF. Aneurysm of azygos anterior cerebral artery associated with falcine meningioma: Case Report and review of the literature. Surg Neurol Int. 2017;8:25. DOI: 10.4103/2152-7806.200577
10. Uchino A, Nomiya K, Takase Y, Kudo S. Anterior cerebral artery variations detected by MR angiography. Neuroradiology. 2006;48(9):647-52. DOI: 10.1007/s00234-006-0110-3
11. López-Sala P, Alberdi N, Mendigaña M, et al. Anatomical variants of anterior communicating artery complex. A study by Computerized Tomographic Angiography. J Clin Neurosci. 2020;80:182-187. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.08.019
12. Furuichi K, Ishikawa A, Uwabe C et al. Variations of the Circle of Willis at the End of the Human Embryonic Period. Anat Rec (Hoboken). 2018;301(8):1312-1319. DOI: 10.1002/ar.23794
13. Vasovic LP. Fetal azygos pericallosal artery. Clin Anat. 2006;19(4):327-31. DOI: 10.1002/ca.20189
14. Baptista AG. Studies on the arteries of the brain. II. The anterior cerebral artery: some anatomic features and their clinical implications. Neurology. 1963;13:825-35. DOI: 10.1212/wnl.13.10.825
15. Yang D, Miremadi BB, Mlikotic A, Kronfeld K. Stenosis of Azygos Anterior Cerebral Artery Results in Bilateral Anterior Cerebral Artery Strokes. Stroke. 2022;53(10):e448-e449. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.040216
16. de Sousa CS, de Miranda CL, Avelino MC, et al. Thrombosis of the Azygos Anterior Cerebral Artery. Case Rep Radiol. 2017;2017:5409430. DOI: 10.1155/2017/5409430.
17. Baykal S, Ceylan S, Dinç H, et al. Aneurysm of an azygos anterior cerebral artery: report of two cases and review of the literature. Neurosurg Rev. 1996;19(1):57-9. DOI: 10.1007/BF00346613
18. Yu J. Stenting-assisted embolization of a saccular aneurysm of the azygos anterior cerebral artery associated with fenestration at its beginning. Neuroradiol J. 2022: 19714009221129570. DOI: 10.1177/19714009221129570
19. Seferi A, Alimehmeti R, Rroji A, Petrela M. Saccular trilobed aneurysm of azygos anterior cerebral artery. World J Clin Cases. 2015;3(4):377-80. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i4.377
20. Лукьянчиков В.А., Сенько И.В., Полунина Н.А., и др. Выключение гигантской фузиформной аневризмы перикаллезной артерии с применением обходного шунтирования по типу «hemi-bonnet bypass». Случай из практики и обзор литературы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. –2020. – Т. 84, вып.3. – С. 8895. [Luk'ianchikov VA, Senko IV, Polunina NA et al. Vyklyuchenie gigantskoj fuziformnoj anevrizmy perikalleznoj arterii s primeneniem obhodnogo shuntirovaniya po tipu «hemi-bonnet bypass». Sluchaj iz praktiki i obzor literatury. [Resection of a giant fusiform aneurysm of the pericallosal artery with «hemi-bonnet bypass» procedure. Case report and literature review]. Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko [Burdenko's Journal of Neurosurgery]. 2020;84(3):8895. (In Russ., In Eng.)). [https://DOI.org/10.17116/](https://DOI.org/10.17116/neiro20208403188)
21. Auguste KI, Ware ML, Lawton MT. Nonsaccular aneurysms of the azygos anterior cerebral artery. Neurosurg Focus. 2004;17(5):E12. DOI: 10.3171/foc.2004.17.5.12
22. Topsakal C, Ozveren MF, Erol FS et al. Giant aneurysm of the azygos pericallosal artery: case report and review of the literature. Surg Neurol. 2003;60(6):524-33; discussion 533. DOI: 10.1016/s0090-3019(03)00319-7
23. Kara B, Inan N, Bayramgürler D et al. Epidermal nevus syndrome with azygos anterior cerebral artery. Pediatr Neurol. 2008;39(4):283-5. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.06.016
24. Nakamura N, Ogawa A, Kayama T et al. A case of agenesis of the corpus callosum accompanied by a ruptured azygos anterior cerebral artery aneurysm and lipoma—a case report. No To Shinkei. 1986;38(7):701-5. Japanese.
25. Castro Castro J, Yáñez Baña RM. Pericallosal lipoma associated with azygos anterior cerebral artery. Neurologia (Engl Ed). 2021;36(9):731-732. DOI: 10.1016/j.nrleng.2021.02.004

## АБСЦЕСС ГОЛОВНОГО МОЗГА В СОЧЕТАНИИ С СУБДУРАЛЬНОЙ ЭМПИЕМОЙ В РАМКАХ ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТРОГО ГНОЙНОГО ПОЛИСИНУСИТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**ШУБИН ДМИТРИЙ ИГОРЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5139-4922, врач-оториноларинголог Научно-клинического центра № 2 Государственного научного центра Российской Федерации – ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Россия, 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1А, e-mail: dimashubin@mail.ru

**КАРПОВА АНАСТАСИЯ АНАТОЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0251-254X, врач-рентгенолог Научно-клинического центра № 2 Государственного научного центра Российской Федерации – ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Россия, 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1А, e-mail: karpovaaadoc@yandex.ru

**НИКИТИН ПАВЕЛ АЛЕКСЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1809-6330, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог Научно-исследовательского института Российской Федерации – ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, e-mail: paul2003@mail.ru

**Реферат. Введение.** Вопросы диагностики и лечения острого гнойного синусита в настоящее время остаются трудным и окончательно нерешенным разделом оториноларингологии. По данным статистики, от 5 % до 15 % взрослого населения страдают той или иной формой синусита. К наиболее грозному и жизнеугрожающему типу проявлений данной патологии относится развитие внутричерепных и орбитальных осложнений, которые встречаются примерно у 1 % пациентов. Развитие данного типа осложнения является абсолютным показанием к проведению хирургического лечения. **Цель исследования.** Привести редкое клиническое наблюдение пациента с осложненным течением острого гнойного синусита. **Материалы и методы.** В статье описан уникальный клинический случай пациента 50 лет с развитием абсцесса головного мозга в сочетании с субдуральной эмпиемой, как осложнение острого гнойного синусита. **Результаты и их обсуждение.** Представленный клинический случай продемонстрировал необходимость правильного выбора и своевременность использования современных лучевых методов исследования для выявления, оценки распространенности и определения дальнейшей тактики лечения. **Выводы.** Мультидисциплинарный подход в оценке и лечении острого гнойного синусита, активное взаимодействие между врачами разных специальностей является «ключом» к своевременной диагностике осложнений заболевания и успешному лечению пациентов.

**Ключевые слова:** гнойный синусит, абсцесс головного мозга, субдуральная эмпиема, компьютерная томография. **Для ссылки:** Шубин Д.И., Карпова А.А., Никитин П.А. Абсцесс головного мозга в сочетании с субдуральной эмпиемой в рамках осложнения острого гнойного синусита (клинический случай) // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.5. – С.107-112. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).107-112.

## BRAIN ABSCESS AND SUBDURAL EMPYEMA WITHIN THE COMPLICATION OF ACUTE PYOGENIC SINUSITIS: A CLINICAL CASE

**SHUBIN DMITRIY I.**, ORCID ID: 0000-0002-5139-4922, Otolaryngologist at Clinical Research Center No. 2 of the Russian National Center of Surgery named after Acad. Prof. B.V. Petrovsky, 1A Litovsky Blvd., 117593 Moscow, Russia. E-mail: dimashubin@mail.ru

**KARPOVA ANASTASIYA A.**, ORCID ID: 0000-0002-0251-254X; Radiologist at Clinical Research Center No. 2 of the Russian National Center of Surgery named after Acad. Prof. B.V. Petrovsky, 1A Litovsky Blvd., 117593 Moscow, Russia. E-mail: karpovaaadoc@yandex.ru

**NIKITIN PAVEL A.**, ORCID ID: 0000-0003-1809-6330, Cand. sc. med., Radiologist at the Research Institute for Pulmonology under the Federal Medico-Biological Agency of Russia, 28 Orekhovy Blvd., 115682 Moscow, Russia. E-mail: paul2003@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Diagnosing and treating acute pyogenic sinusitis represent a difficult issue of otorhinolaryngology, which has not been solved completely yet. According to statistics, 5 to 10 % of adults suffer from one form of sinusitis or another. The most life-threatening type of this pathology manifestation is the development of intracranial and orbital complications that occur in 1 % of patients. These types of complications are an absolute surgical indication. **Aim.** To demonstrate a rare case of patient with acute pyogenic sinusitis complication. **Material and Methods** - This article describes a unique clinical case of a 50-year-old patient with the development of a brain abscess in combination with subdural empyema against the background of complications of the course of acute pyogenic sinusitis. **Results and Discussion.** The clinical case presented clearly demonstrated the need for correctly choosing and timely using advanced radiological methods to identify, assess the prevalence of the disease, and further determine the treatment strategy, both for the most acute pyogenic sinusitis manifestations and their intracranial and orbital complications. **Conclusions.** In connection with the results obtained, based on this clinical case, it can be concluded that a multidisciplinary approach to the assessment and treatment of acute purulent sinusitis and the active interaction among doctors majoring in various medical professions are the key to the successful treatment of patients and timely diagnosis of complications of the disease.

**Keywords:** pyogenic sinusitis, brain abscess, subdural empyema, computed tomography.

**For reference:** Shubin DI, Karpova AA, Nikitina PA. Brain abscess and subdural empyema within the complication of acute pyogenic sinusitis: a clinical case. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023. 16(5): 107-112. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).107-112.

**В**ведение. Острый гнойный синусит (далее - ОГС) представляет собой острое гнойное воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, продолжительностью до 4-х недель, проявляющееся различной комбинацией симптомов, таких как заложенность носа, окрашенные выделения из носа, головная боль, чаще в области проекции пазух носа, а также снижения или потеря обоняния [1]. Обычно при выздоровлении все указанные симптомы разрешаются. Однако в случае их частичного сохранения или возобновлении в ближайшие дни после окончания терапии правомочно говорить о неуспешном исходе проведенного лечения и продолжающемся патологическом процессе.

Вопросы диагностики и лечения ОГС являются трудным и окончательно нерешенным разделом оториноларингологии [2]. Данные об эпидемиологии острого синусита разнообразны. Заболеваемость острым синуситом на примере Московского региона среди взрослого населения от общего числа пациентов с патологией ЛОР-органов составляет 1,5 % на этапе первичной специализированной медико-санитарной помощи и достигает 12,4 % на стационарном этапе [1]. Также считается, что от 5 % до 15 % взрослого населения страдают той или иной формой синусита [1]. Ряд авторов сообщает о двукратном росте заболеваемости острым синуситом за последние 10 лет [3]. При этом приведенные статистические показатели заболеваемости острым синуситом не являются окончательными, поскольку некоторые пациенты с умеренно выраженными клиническими проявлениями заболевания не обращаются за медицинской помощью, лечатся самостоятельно [3]. Данное обстоятельство повышает риск хронизации воспалительного процесса, а также развития осложнений, в том числе орбитальных и внутричерепных: риногенный менингоэнцефалит, тромбоз мозговых синусов, тромбоз флебит вен лица, эмпиема мозговых оболочек и абсцесс головного мозга.

По данным Кривошолова и соавт. [4], внутричерепные осложнения не имеют тенденции к снижению и составляют около 1% от числа пациентов с ОГС. При этом сообщается о довольно высоком количестве (до 30 %) последствий после перенесенных риногенных внутричерепных осложнений, таких как когнитивные нарушения, парезы, эпилептические приступы [5]. Структура заболеваемости внутричерепными осложнениями на фоне течения острого гнойного синусита разнообразна. По данным одних авторов внутричерепные абсцессы преобладают над воспалительными процессами мозговых оболочек, 45,8 % и 36,1 % соответственно [4]. По мнению других авторов, частота внутричерепных абсцессов и воспалений мозговых оболочек примерно одинаковая [6]. Нередки сообщения, в которых доля риногенного менингита составляет 42,5 % случаев, абсцесса мозга 24,5 %, гнойного менингоэнцефалита 19,8%, синус-тромбоза 5,7 %, субдуральных и эпидуральных эмпием

4,7 %, а сочетанные гнойные риногенные поражения головного мозга встречались лишь в 2,8 % случаев [7, 8].

Наиболее часто причиной развития острого синусита являются вирусные инфекции [1, 2]. Однако течение вирусной инфекции может приводить к увеличению бактериальной адгезии и риску развития бактериальной суперинфекции, в том числе ассоциированной с *S. pneumoniae*, а также другими наиболее распространенными возбудителями острого бактериального синусита, такими как *H. influenzae* и, в меньшей степени, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* [1, 2].

Основными принципами лечения острого синусита, вызванного бактериальной флорой, являются проведение системной этиотропной (антибактериальной) терапии, а также разгрузка естественных соустьев с помощью местнодействующих лекарственных средств (деконгестанты, назальные глюкокортикостероиды и т.д.) и эвакуация патологического гнойного содержимого пазух носа. При этом стоит помнить, что дренаж лобных пазух, в силу анатомического расположения, в некоторой степени, осуществляется пассивно, в то время как верхнечелюстные пазухи нуждаются в более активной санации, ввиду соотношения естественного соустья и просвета пазухи. Методы эвакуации содержимого из пазух носа весьма разнообразны: промывания полости носа методом вакуумного перемещения по Проетцу, установка ЯМиК-катетера, а также пункции пазух. По данным последних клинических рекомендаций, применение пункций околоносовых пазух имеет строгие показания. Существует мнение об отсутствии доказанного эффекта от данной манипуляции и сокращения сроков лечения. В США и Западной Европе практически полностью отказались от этого метода и исключили их из протоколов ведения пациентов, отдавая предпочтение системной антибактериальной терапии и местному лечению [1].

Методы лучевой диагностики играют важную роль как в диагностике гнойных синуситов и их осложнений, так и в последующем контроле лечения и реабилитации пациентов. Патофизиология воспалительных изменений проявляется в инкапсулировании скопления гноя, что в свою очередь повышает проницаемость для контрастного вещества. Для исключения осложнений синуситов диагностическим методом выбора является мультиспиральная компьютерная томография (далее - МСКТ) головного мозга с внутривенным контрастированием. В то же время отмечено, что магнитно-резонансная томография (далее - МРТ) является более чувствительным методом диагностики патологии головного мозга, однако, ввиду ограничений в доступности применения, отсутствия возможности выполнения исследования у пациентов в тяжелом состоянии и длительности проведения процедуры предпочтение отдают компьютерной томографии (далее - КТ). Выполнение МРТ для данного вида патологии обосновано с целью дифференциальной диагностики с опухо-

лями компенсированным и субкомпенсированным пациентам [9].

Абсцесс головного мозга – это локальное скопление гноя в веществе головного мозга, окруженное васкуляризированной капсулой [10]. Локализация абсцесса головного мозга обычно указывает на область первичного очага инфекции, таким образом, при патологии ЛОР-органов, абсцесс лобной доли чаще формируется вследствие осложнения синусита, а абсцесс теменно-височной области – вследствие среднего отита и мастоидита [9, 11]. По данным С.С. Campioli и соавторов [12] лобная доля является наиболее распространенной локализацией формирования абсцесса и коррелирует с инфекцией придаточных пазух носа. Патологически различают четыре стадии развития абсцесса: ранний церебрит (1-3 сутки), поздний церебрит (4-9 сутки), ранняя инкапсуляция (10-13 сутки), поздняя инкапсуляция (14 сутки и более). Визуализация раннего церебрита по данным КТ при бесконтрастном сканировании проявляется нормальной картиной, либо в виде слабо определяемого гиподенсивного участка с масс-эффектом при введении контрастного вещества (далее – КВ) возможно его слабое локальное накопление). В стадии позднего церебрита изменения в головном мозге прогрессируют, выявляется центральная гиподенсивная зона с перифокальным отеком и масс-эффектом (при контрастировании отмечается накопление КВ в виде нерезко выраженного ободка). В стадии ранней инкапсуляции удается увидеть гиподенсивное образование с перифокальным вазогенным отеком и масс-эффектом: при контрастном усилении центральная зона сохраняется гиподенсивной и визуализируется тонкий ободок накопления КВ. При этом отмечено, что стенка абсцесса имеет неравную толщину, в большинстве случаев в медиальных отделах она тоньше с постепенным утолщением стенки, обращенной к корковым отделам. Стадия поздней инкапсуляции проявляется уменьшением отека и объемного воздействия на прилежащие ткани мозга, при контрастном усилении отмечается уплотнение и спадение капсулы с сохранением кольцевидного накопления КВ [10].

Субдуральная эмпиема – это скопление гноя в пространстве между твердой мозговой и арахноидальной оболочками [13]. Основной причиной субдуральных эмпием являются синуситы. Преимуществом метода КТ считается возможность оценки структуры костной ткани на наличие деструкции, что является прямым/контактным механизмом развития осложнений [14]. A.D. Rebchuk и соавторы [15] определили, что субдуральная эмпиема по данным бесконтрастной КТ проявляется, как внемозговое серповидное скопление изогиперденсивного содержимого по отношению к спинномозговой жидкости, ограниченного твердой мозговой оболочкой. При контрастном усилении имеется интенсивное накопление КВ по типу ободка. В случаях с диагностической неопределенностью и для оценки распространенности из-

менений возможно дополнительное применение МРТ [10, 15].

Развитие внутричерепных и орбитальных осложнений на фоне острого гнойного синусита является абсолютными показанием к хирургическому лечению. При отсутствии лечения внутримозговых осложнений гнойного синусита возникает отек прилежащего вещества мозга, что может ухудшить дальнейшее течение болезни с присоединением и прогрессированием неврологической симптоматики. Своевременная диагностика и оперативное нейрохирургическое вмешательство повышают шансы пациентов на выздоровление с минимальным неврологическим дефицитом, либо его отсутствием [13, 16].

**Цель исследования.** Привести редкое клиническое наблюдение пациента с осложненным течением острого гнойного синусита.

**Материалы и методы.** Описан клинический случай пациента 50 лет с формированием абсцесса головного мозга в сочетании с субдуральной эмпиемой у пациента в рамках осложнения течения ОГС. Пациент подписал информированное согласие и разрешение на использование его данных для научных исследований.

**Результаты и их обсуждение.** Пациент З., мужчина 50 лет, отметил развитие заложенности носа, слизистого отделяемого из носа, недомогания, повышение Т тела до 38-39°C, головную боль в теменной области справа. В течение недели лечился самостоятельно: полидекса назальный спрей, нимесил внутрь, туалет носа солевыми растворами, без клинического эффекта.

Самостоятельно обратился за медицинской помощью к ЛОР-врачу лечебно-диагностического отделения НКЦ № 2 ГНЦ РФ - ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. При осмотре в полости носа слизистая гиперемирована, отечна, в общих и средних носовых ходах с обеих сторон отмечается густое муцинозно-гнойное отделяемое бело-зеленого цвета, глотка и орган слуха без особенностей. С целью дообследования пациенту назначена и выполнена рентгенография придаточных пазух носа (Рис.1), по данным которой врачом-рентгенологом дана описательная картина и заключение: на рентгенограмме придаточных пазух носа в одной проекции верхнечелюстная пазуха справа интенсивно затенена. Верхнечелюстная пазуха слева затенена в проекции альвеолярной бухты и по наружной стенке за счёт уплотнения мягких тканей, с формированием округлого верхнего контура. Воздухоносные ячейки решётчатой кости справа не прослеживаются. Пневматизация лобной пазухи справа не прослеживается с формированием горизонтального уровня жидкости. Пневматизация лобной пазухи слева сохранена. Заключение: рентгеновская картина пансинусита. Нельзя исключить формирование кисты в левой верхнечелюстной пазухе.

Лечение скорректировано, добавлена системная антибактериальная терапия – амоксициллин / клавуланат в дозе 875 мг / 125 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки.

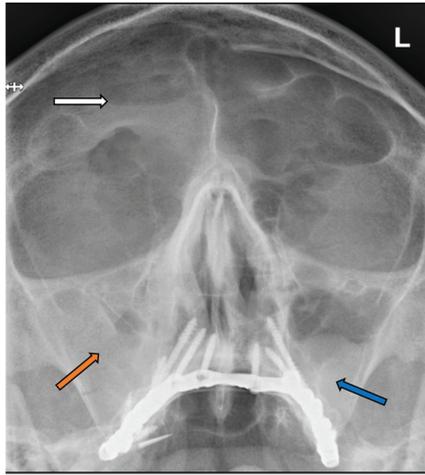


Рис. 1. Рентгенограмма придаточных пазух носа: горизонтальный уровень жидкости в лобной пазухе справа (белая стрелка); субтотальное затемнение правой гайморовой пазухи (оранжевая стрелка); киста левой гайморовой пазухи (синяя стрелка).

Fig. 1. X-ray of the paranasal sinuses: horizontal fluid level in the frontal sinus on the right (white arrow); subtotal shading in the right maxillary sinus (orange arrow); cyst of the left maxillary sinus (blue arrow).

На следующий день пациент отметил ухудшение самочувствия, повышение температуры тела до 40<sup>o</sup>C, усиление головной боли. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в другое лечебное учреждение и госпитализирован в ЛОР-отделение. При поступлении инструментальные методы исследования не проводились, а при лабораторном дообследовании в клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз и нейтрофилез. В течение 3-х дней пациенту выполнялись пункции верхнечелюстных пазух, при которых получали гнойное отделяемое, а также выполнялась системная антибактериальная терапия – цефтриаксон по 1 г. 2 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней. На фоне лечения пациент отметил некоторое улучшение в виде снижения температуры тела до субфебрильных цифр, улучшения носового дыхания, уменьшения количества отделяемого из носа и уменьшения головной боли. Однако полного разрешения симптомов не отмечено. Контрольные рентгеновское и лабораторные исследования не проводились. Пациент был выписан из стационара.

Через 1-2 дня пациент обратил внимание на нарастание головной боли в теменной и затылочной областях справа и с этими жалобами, а также жалобами на остаточную умеренную заложенность носа, густое слизистое отделяемое средней обильности обратился к ЛОР-врачу НКЦ № 2 ГНЦ РФ - ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. При осмотре выявлены незначительные гиперемия и отек слизистой носа, умеренное увеличение носовых раковин, умеренное количество муцинозно-слизистого отделяемого, а также умеренная гиперемия зева и гортани, орган слуха без особенностей. Пальпация точек выхода тройничного нерва и перкуссия области проекции околоносовых пазух безболезненны. Перкуссия правой теменной области головы бо-

лезненна. С учетом неспецифической клинической картины пациенту назначена МСКТ придаточных пазух носа (Рис. 2, 3).

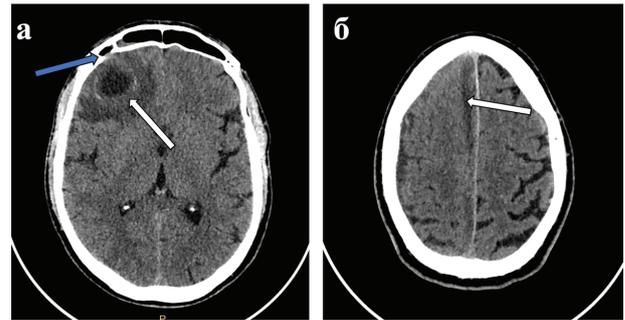


Рис. 2. МСКТ придаточных пазух носа, аксиальные срезы:

а - гиподенсивное образование в правой лобной доле с перифокальным отеком (белая стрелка); дефект задней костной стенки лобной пазухи справа (синяя стрелка).  
б - субдуральное гиподенсивное жидкостное скопление (белая стрелка).

Fig. 2. Multispiral computed tomography of the paranasal sinuses, axial slices:

а - hypodense mass in the right frontal lobe with perifocal oedema (white arrow); defect of the posterior bone wall of the frontal sinus on the right (blue arrow).  
б - subdural hypodense collection (white arrow).

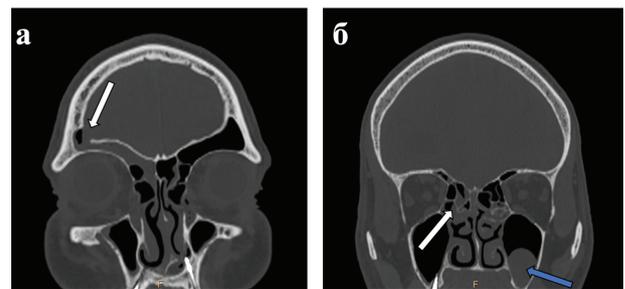


Рис. 3. МСКТ придаточных пазух носа, корональные срезы, костное окно:

а - дефект костной стенки лобной пазухи справа (белая стрелка),  
б - патологический субстрат в ячейках решетчатой кости (белая стрелка); киста левой гайморовой пазухи (синяя стрелка).

Fig. 3. Multispiral computed tomography of the paranasal sinuses, coronal slices, bone windows:

а - defect of the bone wall of the frontal sinus on the right (white arrow),  
б - pathological thickening in the ethmoid air cells (white arrow); cyst of the left maxillary sinus (blue arrow).

При первичном анализе полученных изображений врачом-рентгенологом сделано предположение о возникновении у пациента внутричерепного осложнения течения острого полисинусита на фоне костного дефекта стенки правой лобной пазухи.

С целью дообследования пациенту, при непосредственном участии врача-оториноларинголога, в экстренном порядке выполнена МСКТ головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием (Рис.4), даны описательная картина и заключение: в лобной пазухе справа определяется костный дефект задней стенки на протяжении 6x9 мм. В прилежащей правой лобной доле определяется гиподенсивное образование, имеющее связь

с пазухой, неправильной овоидной формы, общими размерами 35x37x25 мм, плотностью от +8 HU до +17 HU по шкале Хаунсфилда, с неравномерно утолщенными стенками в переднем отделе до 1,5 мм, в заднем отделе до 5,3 мм, кольцевидно накапливающими КВ в отсроченную фазу. Отмечаются выраженный перифокальный пальцевидный отек с масс-эффектом и компрессией передних рогов боковых желудочков, больше справа и локальным смещением срединных структур в переднем отделе влево на 4 мм, сглаженность извилин и сужение борозд в лобно-теменно-височных областях справа.

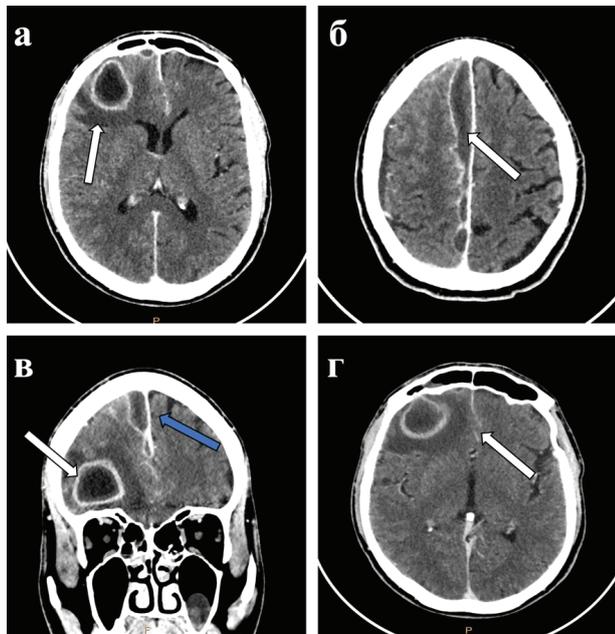


Рис. 4. МСКТ головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием:

а - аксиальный срез, гиподенсивное образование правой лобной доли с активным кольцевидным накоплением контрастного вещества по периферии (белая стрелка), б - аксиальный срез, субдуральное скопление жидкостного содержимого по ходу серпа мозга с активным накоплением контрастного вещества по типу ободка (белая стрелка), в - корональный срез, абсцесс правой лобной доли (белая стрелка) и субдуральная эмпиема справа (синяя стрелка), г - аксиальный срез, смещение срединных структур влево в переднем отделе (белая стрелка).

Fig. 4. Multispiral computed tomography of the brain with contrast enhancement:

а - axial slice, hypodense mass in the right frontal lobe with active ring-shaped contrast enhancement along the periphery (white arrow), б - axial slice, parafalcine subdural collection with a surrounding rim contrast enhancement (white arrow), в - coronal slice, right frontal abscess (white arrow) and right subdural empyema (blue arrow), г - axial slice, transverse dislocation to the left (white arrow).

На нативных изображениях отмечается повышение плотности в субарахноидальных пространствах до +16 HU (слева +7 HU) по шкале Хаунсфилда. Парасагиттально по ходу серпа мозга справа и частично в лобной области справа определяются отграниченные, сообщающиеся между собой, скопления повышенной плотности до +17 HU по шкале Хаунсфилда, активно накапливающие КВ по пери-

ферии по типу ободка, толщиной слоя до 13 мм, протяженностью до 131 мм, кранио-каудальный размер до 41 мм. Заключение: КТ-картина риногенного абсцесса лобной доли справа с масс-эффектом; деструкцией задней костной стенки лобного синуса справа. Субдуральная эмпиема справа. Поперечная локальная дислокация срединных структур влево.

Ввиду выявленного жизнеугрожающего осложнения течения острого гнойного полисинусита, врачами было принято коллегиальное решение о необходимости госпитализации пациента. Ввиду отсутствия в лечебном учреждении профильных нейрохирургического и оториноларингологического отделений, пациент в экстренном порядке переведен в другую медицинскую организацию, где в срочном порядке была выполнена открытая радикальная полисинусотомия, дренирование абсцесса лобной доли и субдуральной эмпиемы головного мозга.

**Выводы:** полученные результаты по данному клиническому случаю позволяют сделать вывод о том, что мультидисциплинарный подход в оценке патологии ЛОР-органов, активное взаимодействие между специалистами разных клинических областей являются необходимым условием для своевременного принятия решений по лечению пациентов с осложнением течения острого гнойного синусита.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Конфликт интересов.** Все авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Хамзалиева Р.Б., и др. Консервативное лечение острого бактериального синусита // Российская ринология. – 2018. – Т. 26, вып. 3. – С.3-8. [Kryukov AI, Sarapkin GYu, Hamzalieva RB, et al. Konservativnoe lechenie ostrogo bakterial'nogo sinusita [Conservative treatment of acute bacterial sinusitis]. Rossijskaya rinologiya [Russian Rhinology]. 2018; 26 (3): 3-8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/rosrino2018260313
2. Носуля Е.В., Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ким И.А. Острый синусит: актуальные вопросы терминологии и диагностики // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86, вып. 3. – С.72-77. [Nosulya EV, Kryukov AI, Kunel'skaya NL, Kim IA. Ostryj sinusit: aktual'nye voprosy terminologii i diagnostiki [Acute sinusitis: topical issues of terminology and diagnosis]. Vestnik otorinolaringologii [Vestnik otorinolaringologii].

- 2021; 86 (3): 72-77. (In Russ.)). DOI: 10.17116/otorino20218603172
3. Козлов В.С., Горбунов С.А., Русецкий Ю.Ю., и др. Локальная терапия острых и хронических синуситов при помощи назальных катетеров // Российская ринология. – 2021. – Т. 29, вып. 3. – С.137-147. [Kozlov VS, Gorbunov SA, Ruseckij YuYu, et al. Lokal'naya terapiya ostryh i hronicheskikh sinusitov pri pomoshchi nazal'nyh kateterov [Local therapy of acute and chronic rhinosinusitis with nasal catheters]. Rossijskaya rinologiya [Russian Rhinology]. 2021; 29 (3): 137-147. (In Russ.)). DOI: 10.17116/rosrino202129031137
  4. Кривопапов А.А., Артюшкин С.А., Тузиков Н.А., и др. Особенности риносинусогенных внутричерепных осложнений // Российская ринология. – 2014. – Т. 22, вып. 3. – С.4-11. [Krivopalov AA, Artyushkin SA, Tuzikov NA, et al. Osobennosti rinosinusogennyh vnutricherepnyh oslozhnenij [The specific features of rhinosinusogenic intracranial complications]. Rossijskaya rinologiya [Russian Rhinology]. 2014; 22 (3): 4-11. (In Russ.)). <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-rinologiya/2014/3/030869-5474201432>
  5. Tandon S, Beasley N, Swift AC. Changing trends in intracranial abscesses secondary to ear and sinus disease. The Journal of Laryngology & Otology. 2009; 123 (3): 283-288. DOI: 10.1017/S002221510800234X
  6. Гаджимирзаев Г.А., Джамалудинов Ю.А., Гаджимирзаева Р.Г., Камалов Э.Ш. Диагностика и лечение отогенных внутричерепных осложнений // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81, вып. 5. – С.8-11. [Gadzhimirzaev GA, Dzhamaludinov YuA, Gadzhimirzaeva RG, Kamalov ESh. Diagnostika i lechenie otogennyh vnutricherepnyh oslozhnenij [The diagnostics and treatment of otogenic intracranial complications]. Vestnik otorinolaringologii [Vestnik otorinolaringologii]. 2016; 81 (5): 8-11. (In Russ.)). DOI: 10.17116/otorino20168158-11
  7. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Щербук Ю.А., и др. Клинические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, вып. 5. – С.23-29. [Yanov YuK, Krivopalov AA, Shcherbuk YuA, et al. Klinicheskie osobennosti otogennyh vnutricherepnyh oslozhnenij na sovremennom etape [The specific clinical features of otogenic intracranial complications: the current]. Vestnik otorinolaringologii [Vestnik otorinolaringologii]. 2015; 80 (5): 23-29. (In Russ.)). DOI: 171116/otorino201580523-29
  8. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Дербенева М.Л., Гусева О.А. Внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний носа и уха: менингит и абсцессы головного мозга // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, вып. 6. – С.61-68. [Pal'chun VT, Guseva AL, Derbeneva ML, Guseva OA. Vnutricherepnye oslozhneniya vospalitel'nyh zabolevanij nosa i uha: meningit i abscessy golovnogo mozga [Otogenic and rhinogenic intracranial complications: meningitis and brain abscess in adults]. Vestnik otorinolaringologii [Vestnik otorinolaringologii]. 2019; 84 (6): 61-68. (In Russ.)). DOI: 10.17116/otorino20198406161
  9. French H, Schaefer N, Keijzers G, et al. Intracranial Subdural Empyema: A 10-Year Case Series. The Ochsner Journal. 2014; 14 (2): 188–194. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4052585/>
  10. Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD. Diagnostic Imaging: Brain. Elsevier Science. 2016; 3rd Edition: 683-691. ISBN 9780323377546, ISBN-10: 0323377546
  11. Weinberg GA. Brain Abscess. Pediatrics in Review. 2018; 39 (5): 270-272. DOI: 10.1542/pir.2017-0147
  12. Corsini Campioli C, Castillo Almeida NE, O'Horo JC, et.al. Bacterial Brain Abscess: An Outline for Diagnosis and Management. The American Journal of Medicine. 2021; 134 (10): 1210-1217. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.05.027
  13. Yuan X, Shi X, Xiao H, et al. Intracranial Subdural Empyema Mimicking Chronic Subdural Hematoma. The Journal of Craniofacial Surgery. 2016; 27 (2): 529-530. DOI: 10.1097/scs.0000000000002297
  14. Yoon J, Redmond M. Check the Ear. The Importance of Ear Examinations in Assessment of Intracranial Subdural Empyema. Tropical Medicine and Infectious Disease. 2019; 4 (3): 120. DOI: 10.3390/tropicalmed4030120
  15. Rebchuk AD, Chang SJ, Griesdale DEG, Honey CR. Non-contrast-enhancing subdural empyema: illustrative case. Journal of Neurosurgery Case Lessons. 2022; 4 (6): CASE22269. DOI: 10.3171/CASE22269
  16. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses. Current Opinion in Infectious Diseases. 2017; 30 (1): 129-134. DOI: 10/1097/QCO.0000000000000334

## ВЕРОЯТНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ХОБЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА ВЫКУРИВАЕМЫХ СИГАРЕТ НА ФОНЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

**ДЗЮБАЙЛО АННА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6908-4829, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и гемотрансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская 89, e-mail: adzyubajlo@yandex.ru

**ЛОТКОВ ВЯЧЕСЛАВ СЕМЕНОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3995-6988, докт. мед. наук, профессор кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии им. ЗДН РФ профессора В. В. Косарева ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская 89, e-mail: v.s.lotkov@gmail.com

**Реферат. Введение.** Изучены варианты изменений показателей функции внешнего дыхания при развитии хронической обструктивной болезни легких в зависимости от количества выкуриваемых сигарет на фоне гормональных изменений при беременности. **Цель исследования** – установить зависимость изменений объема форсированного выдоха в первую секунду от уровня противовоспалительных гормонов кортизола и прогестерона у курильщиц на фоне разного количества выкуриваемых сигарет. **Материал и методы.** В основу исследования положены результаты анализа изменения уровня гормонов кортизола и прогестерона у 243 беременных женщин, наблюдавшихся в женской консультации и их влияния на объем форсированного выдоха в первую секунду. Группу контроля составили здоровые некурящие пациентки. Были сформированы 4 группы. Для каждой группы вычислялись математические ожидания показателей объема форсированного выдоха в первую секунду, параллельно с изменениями гормонального фона кортизола и прогестерона и формированием соответствующих матриц статистических данных. **Результаты и их обсуждение.** С увеличением показателей уровней кортизола и прогестерона происходит повышение объема форсированного выдоха в первую секунду, что говорит о повышении эластичности легочной ткани и повышению скорости воздушного потока в первую секунду под воздействием гормонов, имеющих выраженный противовоспалительный эффект. **Вывод.** Развитие беременности у курильщиц, выкуривающих различное количество сигарет, сопровождается ростом уровней гормонов кортизола и прогестерона. Изменения гормонального фона улучшают функциональное состояние внешнего дыхания у беременных курильщиц с хронической обструктивной болезнью легких, создавая иллюзию сохранения физиологических возможностей легких независимо от количества выкуриваемых сигарет. При таком варианте развития хронической обструктивной болезни легких, протекающей при беременности, временным физиологическим увеличением противовоспалительного гормонального фона, маскируется степень влияния количества выкуриваемых сигарет на формирование степени тяжести хронической обструктивной болезни легких.

**Ключевые слова:** беременность, курение, ОФВ1, кортизол, прогестерон.

**Для ссылки:** Дзюбайло А. В., Лотков В. С. Варианты развития ХОБЛ в зависимости от количества выкуриваемых сигарет на фоне гормональных изменений при беременности // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, вып. 5. – С. 113-119. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).113-119.

## PROBABILITY OF CHANGES IN THE RESPIRATORY FUNCTION INDICATORS IN THE DEVELOPMENT OF COPD, DEPENDING ON THE NUMBER OF CIGARETTES SMOKED AND ASSOCIATED WITH PREGNANCY-RELATED HORMONE FLUCTUATIONS

**DZYUBAILO ANNA V.**, ORCID ID: 0000-0001-6908-4829, C. Med. Sci., associate professor, Head of the Department of Internal Medicine with a course of Outpatient Medicine and Hemotransfusiology of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya St., 89, e-mail: adzyubajlo@yandex.ru

**LOTKOV VYACHESLAV S.**, ORCID ID: 0000-0002-3995-6988, D. Med. Sci., professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after professor V.V. Kosarev of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya str., 89, e-mail: v.s.lotkov@gmail.com

**Abstract. Introduction.** This is a study of possible changes in the respiration function indicators in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), depending on the number of cigarettes smoked and associated with pregnancy-related hormone fluctuations. **Aim.** Our study aimed to determine the dependence of changes in first-second forced expiratory volume upon the level of anti-inflammatory hormones cortisol and progesterone in female smokers with different number of cigarettes smoked. **Materials and Methods.** The study is based on the findings of the analysis of changes in the level of hormones cortisol and progesterone in 243 pregnant women in antenatal care and on how such changes affect the first-second forced exhalation volume. The control group consisted of healthy non-smoking female patients. 4 groups were formed. For each group, the expected values of the first-second forced exhalation volume were calculated, in parallel with changes in the cortisol and progesterone profile and with forming the

relevant statistical data matrices. **Results and Discussion.** With an increase in cortisol and progesterone levels, there is an increase in the first-second of forced exhalation volume, which indicates an increase in the lung tissue elasticity and in the air flow rate in the first second under the influence of hormones that have a pronounced anti-inflammatory effect. **Conclusion.** Pregnancy progress in smokers consuming different amounts of cigarettes is accompanied by an increase in the cortisol and progesterone levels. Hormone fluctuations improve the functional state of external respiration in pregnant smokers with COPD, creating the illusion of preserving the physiological capabilities of lungs regardless of the number of cigarettes smoked. With this variant of the COPD developing during pregnancy, a temporary physiological increase in the anti-inflammatory hormonal profile masks the extent, to which the number of cigarettes smoked affects the COPD severity.

**Keywords:** pregnancy, smoking, FEV1, cortisol, progesterone.

**For reference:** Dzyubailo AV, Lotkov VS. Probability of changes in the respiratory function indicators in the development of COPD, depending on the number of cigarettes smoked and associated with pregnancy-related hormone fluctuations. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 113-119.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).113-119.

**В**ведение. Эпидемия курения на сегодняшний день охватила 22% взрослого населения. В исследованиях, проведенных в течение 20 лет установлено, что именно курение является предиктом развития ХОБЛ. Употребление табака распространено и среди женского населения. По данным ВОЗ из 1 млрд. курильщиков в мире около 200 млн. – женщины [1]. В настоящее время количество курящих женщин в России за последние несколько лет увеличилось более чем в два раза [2]. В населенных пунктах с высокой плотностью населения, большим количеством образовательных учреждений - СУЗов и ВУЗов насчитывается наибольшее количество курящих девушек в возрасте 14-19 лет [3]. По данным всемирного эпидемиологического исследования по табаку среди девочек в возрасте 13-15 лет пробовали курить 61,3%, а постоянно употребляют табачные изделия 29,8% [4]. На сегодня порядка 50% курящих женщин не оставляют данную привычку и на протяжении всего срока гестации [5]. Данный факт заставляет задуматься о возникающих проблемах при зачатии, вынашивании и рождении здорового потомства [6, 7, 8]. Несмотря на то, что вопрос о пассивном курении поднимается в последнее время достаточно активно, количество проведенных исследований в данном направлении немногочисленно [9, 10]. Вдыхание боковой струи табачного дыма приводит к хронической гипоксии плода за счет быстрого проникновения оксида углерода через гематоплацентарный барьер, соединения с гемоглобином и формированием карбоксигемоглобина [11, 12].

**Цель исследования** – установить зависимость изменений объема форсированного выдоха в первую секунду (далее – ОФВ1) от уровня противовоспалительных гормонов кортизола и прогестерона у курильщиц на фоне разного количества выкуриваемых сигарет.

**Материалы и методы.** В основу исследования положены результаты анализа зависимости уровня ОФВ1 от уровня гормонов кортизола и прогестерона у курящих беременных. Все пациенты были распределены на четыре группы. Первая группа была образована некурящими пациентами. Во вторую группу вошли лица, выкуривающие 5 – 10 сигарет в день. В третью группу помещены пациенты, выкуривающие 11 – 15 сигарет в день. Четвертая группа образована лицами, выкуривающими 16

– 20 сигарет в день. Для выявления связи уровня ОФВ1 и уровней гормональных фонов кортизола и прогестерона по каждой группе обследуемых пациентов были вычислены средние значения. Эти статистические данные представлены в таблице №1. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Рандомизацию групп по исходным количественным показателям осуществляли с помощью непарного t-теста и критерия Манна-Уитни. Результаты исследования влияния количества выкуриваемых пациентом сигарет на вентиляционные показатели развития ХОБЛ анализировались с помощью математической модели, основанной на статистической обработке экспериментальных наблюдений роста уровней гормона кортизола и гормона прогестерона. Для каждой такой группы вычислялись математические ожидания уровней ОФВ1, гормонального фона кортизола, гормонального фона прогестерона и формировались соответствующие матрицы статистических данных. По этим данным с помощью аппарата обыкновенных дифференциальных уравнений строились аналитические зависимости для теоретических функций уровней ОФВ1, гормонального фона кортизола и гормонального фона прогестерона, аппроксимирующие соответствующие экспериментальные наблюдения. Численный анализ полученных решений дифференциальных уравнений показал хорошее соответствие имеющимся статистическим данным. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

#### **Результаты и их обсуждение.**

С помощью таблицы 1 построены три прямоугольные матрицы размера (3×4), описывающие экспериментальные значения уровней гормонов и ОФВ1. Матрица статистических данных для уровня гормона кортизола  $K = (k_{ij}), (i=1..4, j=1..3)$  в соответствии с таблицей 1 имеет вид

$$KE = \begin{pmatrix} 1.762 & 1.865 & 1.931 \\ 2.068 & 2.604 & 3.632 \\ 2.238 & 2.726 & 3.571 \\ 2.534 & 3.225 & 4.016 \end{pmatrix}. \quad (1)$$

Матрица статистических данных для уровня гормона прогестерона  $P = (p_{ij}), (i=1..4, j=1..3)$  в соответствии с таблицей 1 имеет вид

$$PE = \begin{pmatrix} 0.523 & 0.829 & 1.260 \\ 1.106 & 1.167 & 2.900 \\ 1.022 & 1.191 & 2.861 \\ 0.975 & 1.117 & 2.839 \end{pmatrix}. \quad (2)$$

Матрица статистических данных для уровня ОФВ1  $V = (v_{ij}), (i=1..4, j=1..3)$  в соответствии с таблицей 1 имеет вид

$$VE = \begin{pmatrix} 3.285 & 3.306 & 3.320 \\ 2.830 & 2.891 & 3.007 \\ 2.781 & 2.832 & 2.909 \\ 2.610 & 2.677 & 2.772 \end{pmatrix}. \quad (3)$$

Таблица 1  
Усредненные показатели гормонов кортизола, прогестерона и ОФВ1 в группах беременных, распределённых по количеству выкуриваемых сигарет в день

Table 1

Averaged indicators of hormones cortisol, progesterone and FEV1 in groups of pregnant women, distributed by the number of cigarettes smoked per day

№	Количество выкуриваемых сигарет	Кортизол 8-14 недель N(140,0-600,0 нмоль/л)/100	Кортизол 14-27 недель N(140,0-600,0 нмоль/л)/100	Кортизол 27-38 недель N(140,0-600,0 нмоль/л)/100	Прогестерон 8-14 недель (15,0-161,4 нмоль/л)/100	Прогестерон 14-27 недель (61,7-144,0 нмоль/л)/100	Прогестерон 27-38 недель (80,5-330,0 нмоль/л)/100	ОФВ1 8-14 недель	ОФВ1 14-27 недель	ОФВ1 27-38 недель
I	0	1,762	1,865	1,931	0,523	0,829	1,260	3,285	3,306	3,320
II	5-10	2,068	2,604	3,632	1,106	1,167	2,900	2,830	2,891	3,007
III	11-15	2,238	2,726	3,571	1,022	1,191	2,861	2,781	2,832	2,909
IV	16-20	2,534	3,225	4,016	0,975	1,117	2,839	2,610	2,677	2,772

Индексы  $(i=1..4)$  соответствуют номеру группы обследуемых пациентов, индексы  $(j=1..3)$  соответствуют времени обследования пациентов на уровни гормонов и ОФВ1. Переменная времени принимает значения на отрезке, единица измерения параметра времени принимается одна неделя.

Таким образом, индексу  $(j=1)$  соответствует одиннадцатая неделя первого триместра ( $t_1=11$ ), индексу  $(j=2)$  соответствует двадцатая неделя второго триместра ( $t_2=20$ ), индексу  $(j=3)$  соответствует тридцать третья неделя третьего триместра ( $t_3=33$ ).

Для прогнозирования изменений значений уровней гормонов и ОФВ1 на любом наблюдаемом временном интервале по заданным статистическим данным выстроены аналитические зависимости.

Самыми простыми такими зависимостями являются линейные функции

$$\begin{cases} K_i(t) = K_i^0 + A_i^K \cdot t, \\ P_i(t) = P_i^0 + A_i^P \cdot t, \\ V_i(t) = V_i^0 + A_i^V \cdot t. \end{cases} \quad (4)$$

Здесь  $K_i(t), P_i(t), V_i(t)$  – теоретические функции, аппроксимирующие экспериментальные данные,  $K_i^0, P_i^0, V_i^0$  – их начальные значения,  $A_i^K, A_i^P, A_i^V$  – угловые коэффициенты. Следует отметить, что начальное значение уровня гормона прогестерона всегда равно нулю ( $P_i^0=0$ ).

Однако, как показывают соответственно рис. 1, 2, 3, геометрическое расположение экспериментальных точек на плоскости показывает их существенное отклонение от линейных зависимостей (4).

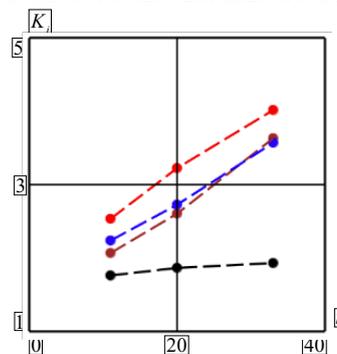


Рис. 1. Геометрическое расположение экспериментальных точек для уровня гормона кортизола на координатной плоскости.  
Fig. 1. Geometric arrangement of experimental points for the level of the hormone cortisol on the coordinate plane.

Точки и штриховые отрезки прямой линии черного цвета соответствуют первой группе, точки и штриховые отрезки прямой линии коричневого цвета соответствуют второй группеточки и штриховые отрезки прямой линии синего цвета соответствуют третьей группе точки и штриховые отрезки прямой линии красного цвета соответствуют четвертой группе.

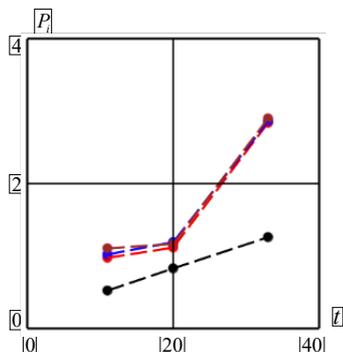


Рис. 2. Геометрическое расположение экспериментальных точек для уровня гормона прогестерона на координатной плоскости.

Fig. 2. Geometric arrangement of experimental points for the level of the hormone progesterone on the coordinate plane.

Точки и штриховые отрезки прямой линии черного цвета соответствуют первой группе, точки и штриховые отрезки прямой линии коричневого цвета соответствуют второй группеточки и штриховые отрезки прямой линии синего цвета соответствуют третьей группе точки и штриховые отрезки прямой линии красного цвета соответствуют четвертой группе.

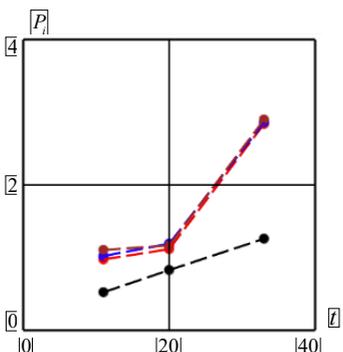


Рис. 3. Геометрическое расположение экспериментальных точек для уровня ОВФ1 на координатной плоскости.

Fig. 3. Geometric arrangement of experimental points for the FEV1 level on the coordinate plane.

Точки и штриховые отрезки прямой линии черного цвета соответствуют первой группе, точки и штриховые отрезки прямой линии коричневого цвета соответствуют второй группе точки и штриховые отрезки прямой линии синего цвета соответствуют третьей группе точки и штриховые отрезки прямой линии красного цвета соответствуют четвертой группе.

Графики, представленные на рисунке 1, рисунке 2 и рисунке 3 показывают, что отклонения от линейного поведения уровней гормонов и ОФВ1 могут быть как прогрессивными, так и регрессивными. Такие отклонения функций  $K_i(t), P_i(t), V_i(t)$  можно описать с помощью величин эластичности их роста.

$$\begin{cases} \frac{dK_i(t)}{dt} \cdot \frac{t}{K_i(t) - K_i^0} = E_i^K(K_i), \\ \left. \frac{dK_i}{dt} \right|_{t=0} = A_i^K. \end{cases} \quad (5)$$

$$\begin{cases} \frac{dP_i(t)}{dt} \cdot \frac{t}{P_i(t) - P_i^0} = E_i^P(P_i), \\ \left. \frac{dP_i}{dt} \right|_{t=0} = A_i^P. \end{cases} \quad (6)$$

$$\begin{cases} \frac{dV_i(t)}{dt} \cdot \frac{t}{V_i(t) - V_i^0} = E_i^V(V_i), \\ \left. \frac{dV_i}{dt} \right|_{t=0} = A_i^V. \end{cases} \quad (7)$$

Безразмерные величины  $E_i^K, E_i^P, E_i^V$  эластичности роста функций характеризуют процент изменения функции: на сколько процентов изменяются функции  $K_i(t), P_i(t), V_i(t)$ , если параметр времени  $t$  изменится на один процент.

Легко видеть, что линейные функции (4) являются решениями задач Коши (5), (6) и (7) при единичных эластичностях ( $E_i^K = 1, E_i^P = 1, E_i^V = 1$ ).

Отклонения функций  $K_i(t), P_i(t), V_i(t)$  от линейных зависимостей может быть только в том случае, если эластичности  $E_i^K, E_i^P, E_i^V$  при увеличении времени  $t$  будут изменяться от единичных значений до некоторых постоянных значений ( $E_i^K = a_i^K, E_i^P = a_i^P, E_i^V = a_i^V$ ).

В качестве функций эластичности  $E_i^K, E_i^P, E_i^V$  примем дробно-линейные функции

$$\begin{cases} E_i^K(t) = \frac{a_i^K \cdot t + t_i^K}{t + t_i^K}, \\ E_i^P(t) = \frac{a_i^P \cdot t + t_i^P}{t + t_i^P}, \\ E_i^V(t) = \frac{a_i^V \cdot t + t_i^V}{t + t_i^V}. \end{cases} \quad (8)$$

где  $t_i^K, t_i^P, t_i^V$  – моменты времени, при которых соответствующие эластичности принимают средние значения

$$\begin{cases} E_i^K = \frac{a_i^K + 1}{2}, \\ E_i^P = \frac{a_i^P + 1}{2}, \\ E_i^V = \frac{a_i^V + 1}{2}. \end{cases} \quad (9)$$

Решением задач (5) – (7) будут функции

$$\begin{cases} K_i(t) = K_i^0 + A_i^K \cdot t \cdot \left( \frac{t_i^K}{t + t_i^K} \right)^{1-a_i^K}, \\ P_i(t) = P_i^0 + A_i^P \cdot t \cdot \left( \frac{t_i^P}{t + t_i^P} \right)^{1-a_i^P}, \\ V_i(t) = V_i^0 + A_i^V \cdot t \cdot \left( \frac{t_i^V}{t + t_i^V} \right)^{1-a_i^V}. \end{cases} \quad (10)$$

Параметры функций (10) вычислялись с помощью метода наименьших квадратов, в соответствии с данными таблицы 1 и матриц (10 –(3).

Таблица 2

Расчетные значения для вычисления уровня гормона кортизола

Table 2

Calculated values for calculating the level of the hormone cortisol

№	$K_i^0$	$A_i^K$	$t_i^K$	$a_i^K$
I	1,572	0,674	20	0,353
II	1,608	1,058	20	1,666
III	1,793	1,288	20	1,356
IV	1,530	3,274	20	0,717

Таблица 3

Расчетные значения для вычисления уровня гормона прогестерона

Table 3

Calculated values for calculating the level of the hormone progesterone

№	$P_i^0$	$A_i^P$	$t_i^P$	$a_i^P$
I	0	1,627	20	0,737
II	0	1,953	20	1,405
III	0	1,858	20	1,443
IV	0	1,619	20	1,576

Таблица 4

Расчетные значения для вычисления уровня ОФВ1

Table 4

Calculated values for calculating the level of the FEV1e

№	$V_i^0$	$A_i^V$	$t_i^V$	$a_i^V$
I	3,247	0,135	20	0,369
II	2,777	0,124	20	1,635
III	2,721	0,175	20	1,072
IV	2,527	0,252	20	0,972

На рисунке 4 приводится сравнение теоретических кривых, построенных для уровня гормона кортизола  $K_i(t)$  по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 2.

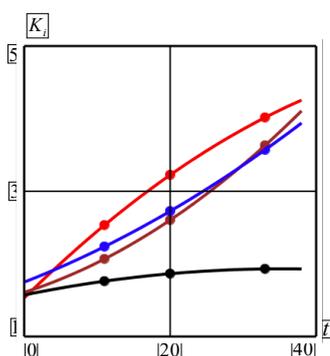


Рис. 4. Сравнение теоретических кривых, построенных для уровня гормона кортизола  $K_i(t)$  по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 1.

Fig. 4. Comparison of theoretical curves constructed for the level of the hormone cortisol according to formulas (10) with experimental points corresponding to the data in Table 1.

На рисунке 5 показано сравнение теоретических кривых, построенных для уровня гормона прогестерона  $P_i(t)$  по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 1.

рона  $P_i(t)$  по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 1.

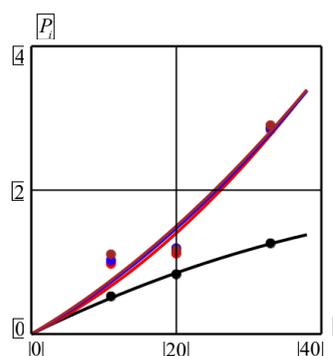


Рис. 5. Сравнение теоретических кривых, построенных для уровня гормона прогестерона  $P_i(t)$  по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 1.

Fig. 5. Comparison of theoretical curves constructed for the level of the hormone progesterone according to formulas (10) with experimental points corresponding to the data in Table 1.

На рисунке 6 показано сравнение теоретических кривых построенных для уровня ОФВ1  $V_i(t)$  по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 1.

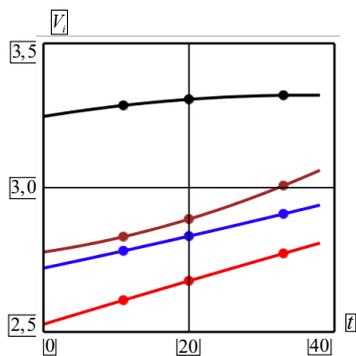


Рис. 6. Сравнение теоретических кривых построенных для уровня ОФВ1  $V_i(t)$  по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 1.

Fig. 6. Comparison of theoretical curves constructed for the level of the FEV1 according to formulas (10) with experimental points corresponding to the data in Table 1.

На рисунке 7 показано сравнение пространственных теоретических кривых зависимости уровня ОФВ1  $V_i$  от уровней гормонов кортизола  $K_i$  и прогестерона  $P_i$ , построенных по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 1.

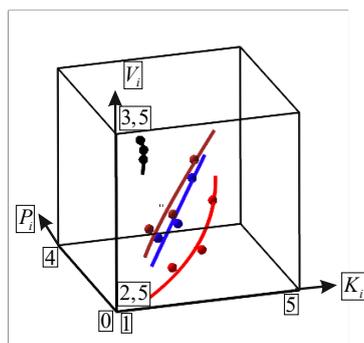


Рис. 7. Сравнение пространственных теоретических кривых зависимости уровня ОФВ1  $V_i$  от уровней гормонов кортизола  $K_i$  и прогестерона  $P_i$ , построенных по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 1.

Fig. 7. Comparison of spatial theoretical curves of the dependence of the level of FEV1 on the levels of the hormones cortisol and progesterone, constructed according to formulas (10) with experimental points corresponding to the data in Table 1.

На представленном трехмерном графике с помощью проведенных расчетов дифференциальных уравнений нами создана модель, сравнения показателей гормонов кортизола, прогестерона и показателя ОФВ1 в группах курильщиц с разным количеством выкуриваемых сигарет. Протекание беременности женщин сопровождается ростом уровня гормона кортизола и гормона прогестерона, что продемонстрировано в исследованиях И.В. Довжиковой [7]. Чем больше пациентки курят, тем больше отмечается рост гормонов кортизола и прогестерона в каждом триместре курящих беременных, что соответствует исследованиям А.И. Козлова [11]. С увеличением показателей кортизола и прогестерона ОФВ1 дает прирост, что соответ-

ствует исследованиям О.В. Павловой [12], что говорит о повышении эластичности легочной ткани и повышению скорости воздушного потока в первую секунду под воздействием гормонов, имеющих выраженный противовоспалительный эффект.

**Выводы.** Беременность у курильщиц с различным количеством сигарет сопровождается ростом уровня гормонов кортизола и прогестерона. Повышение гормонального уровня отражается на ФВД увеличением объемных, скоростных показателей вдоха и выдоха, жизненной емкости легких формируя впечатление повышения эластичности легочной ткани и скорости воздушного потока в первую секунду. При таком варианте развития ХОБЛ, протекающим при беременности, временным функциональным увеличением противовоспалительного гормонального фона маскируется степень влияния количества выкуриваемых сигарет на формирование степени тяжести ХОБЛ, создается иллюзия улучшения вентиляционной функции легких и, тем самым, снижается уровень мотивации отказа от мероприятий по уменьшению никотиновой зависимости, вплоть до полного отказа от табакокурения. Предложенное применение математической модели анализа зависимости уровня ОФВ1 от уровня гормонов кортизола и прогестерона у курящих беременных дает возможность объективно оценить состояние функциональных показателей внешнего дыхания у курящих беременных с различными вариантами формирования ХОБЛ. Объективизация реального состояния ФВД, несмотря на «вентиляционно - гормональное прикрытие» в виде кратковременного улучшения, сохраняет для практического здравоохранения возможность применения мероприятий, направленных на снижение отказа употребления табака.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy, 2013:104.
2. Максимов Д.М., Глуховская С.В., Андриянова О.В. Региональная программа «Медицина без табака» — предварительные результаты. Здравоохранение Российской Федерации. —2015. — Т. 3. — С. 43-46. [Maksimov DM, Gluhovskaya SV, Andriyanova OV. Regional'naya programma «Medicina bez tabaka» — predvaritel'nye rezul'taty. [Regional program «Tobacco free medicine» — preliminary results]. Zdravookhranenie

- Rossiiskoi Federatsii [Healthcare of the Russian Federation]. 2015; 3:43-46. (In Russ.).
3. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Табакокурение и репродуктивная функция женщин. РМЖ. Мать и дитя. — 2013. — Т. 1. — С. 12-20. [Saharova GM, Antonov NS. Tabakokurenije i reproduktivnaya funkciya zhenshchin. [Tobacco smoking and the reproductive function of women]. RMZH. Mat' i ditya [RMZH. Mother and child]. 2013; 1: 12-20 (In Russ.).]
  4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Оптимальный метод контрацепции для курящих женщин (обзор литературы). Проблемы репродукции. — 2016. — Т. 5. — С. 123-128. [Pestrikova TYU, YUrasova EA, YUrasov IV. Optimal'nyj metod kontratsiepcii dlya kuryashchih zhenshchin (obzor literatury). [The optimal method of contraception for women who smoke [literature review]. Problemy reprodukcii. [Reproduction problems]. 2016; 5:123-128. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro2016225123-128.
  5. Дикке Г.Б. Курение табака среди женщин и стратегия успешного отказа от табакокурения во время беременности. Фарматека. — 2014. Т. 4. — С. 76-79. [Dikke GB. Kurenije tabaka sredi zhenshchin i strategiya uspeshnogo otkaza ot tabakokurenija vo vremya beremennosti [Tobacco smoking among women and the strategy to successfully quit smoking during pregnancy]. Farmateka [Pharmateca]. 2014; 76-79. (In Russ.).]
  6. Кузьмин В.Н. Курение и репродуктивное здоровье женщин. Профилактическая медицина. — 2010. — Т. 6. — С. 29-32. [Kuz'min VN. Kurenije i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin [Women's smoking and reproductive health]. Profilakticheskaya meditsina [Preventive medicine]. 2010; 6:29-32. (In Russ.).]
  7. Довжикова И.В. Кортизол при беременности. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. — Т.6, вып. 76, Ч. 1. — С.226-229. [Dovzhikova IV. Kortizol pri beremennosti [Cortisol during pregnancy]. Byulleten' VSNC SO RAMN [Bulletin of the VSNC SB RAMS]. 2010; 6(76): 226-229. (In Russ.).]
  8. Hokfelt B. The effect of smoking on the production of adrenocorticoid hormone // Acta Med. Scand. Suppl. 1961; 170(369): 123—124.
  9. Волкова А.С., Дементьева Е.О., Кузина О.А. Пассивное курение при беременности. Молодежный инновационный вестник. — 2016. — Т. 5, вып.1. — С. 197-198 [Volkova AS, Dement'eva EO. Kuzina OA. Passivnoe kurenije pri beremennosti [Passive smoking during pregnancy]. Molodezhnyj innovacionnyj vestnik [Youth innovation newsletter]. 2016; 5(1): 197-198. (In Russ.).]
  10. Дзюбайло А.В., Лотков В.С. Влияние табакокурения на акушерский анамнез женщин в период беременности. Санитарный врач. —2020. — Т.2. — С. 73-77. [Dzyubajlo AV, Lotkov VS. Vliyanie tabakokurenija na akusherskij anamnez zhenshchin v period beremennosti [The influence of tobacco smoking on the obstetric history of women during pregnancy]. Sanitarnyj vrach [Sanitary doctor]. 2020; 2: 73-77. (In Russ.).]
  11. Козлов А.И., Козлова М.А. Курение, стресс и кортизол: краткий обзор зарубежной литературы. Наркология. — 2015. —Т. 14, вып.3 (159). — С. 83-91. [Kozlov AI, Kozlova MA. Kurenije, stress i kortizol: kratkij obzor zarubezhnoj literatury [Smoking, stress and cortisol: a brief review of foreign literature]. Narkologija [Narcology]. 2015; 14(3 (159)); С. 83-91. (In Russ.).]
  12. Павлова О.В. Особенности функционального состояния коры надпочечников у больных хронической обструктивной болезнью легких. Автореферат дис.Канд.мед. наук / Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. — 2016. [Pavlova OV. Osobennosti funkcional'nogo sostoyaniya kory nadpochechnikov u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih [Features of the functional state of the adrenal cortex in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Avtoreferat dis.Kand.Med.nauk / Rossijskij nacional'nyj issledovatel'skij medicinskij universitet imeni N.I. Pirogova [Abstract of the diss. of the Cand.Med.Sc. / Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov]. 2016. (In Russ.).]

## ФАКТОРЫ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХБП С ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИЕЙ И НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПО $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ И УРОВНЮ D-ДИМЕРА

**КЕЦКО ЮРИЙ ЛЕОНИДОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2749-8692; SCOPUS Author ID: 56896002800; докт. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней, Медицинский университет «Реавиз», Россия, 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227, врач-нефролог, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: kezko-motor@mail.ru

**ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; докт. мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**СУКАЧ ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0009-0007-6406-6913; врач-нефролог высшей категории, заместитель главного врача по организации медицинской работы и контролю качества медицинской помощи, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: surka4@yandex.ru

**СОРОКИНА НАТАЛЬЯ ИВАНОВНА**, ORCID ID: 0009-0009-1757-8697; врач-нефролог, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: nata\_vot\_123@mail.ru

**ЯКУБОВ ЛЕОНИД ЯКУБОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0005-1872-2874; врач-нефролог высшей категории, заведующий отделением диализа, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: leonid.yakubov2011@yandex.ru

**ИВАНОВ АНДРЕЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ**, ORCID ID: 0009-0008-0132-6009; врач-нефролог, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: aivsam@gambler.ru

**СУХОВ ВЛАДИСЛАВ ЮРЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0009-0002-3166-0872; врач-нефролог, ООО «МСК», Центр нефрологии и диализа, Россия, 445039, Тольятти, бульвар Здоровья, 25, строение 10, e-mail: gvinn11@yandex.ru

**ПОПОВ МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0087-1557; очный аспирант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: ewok63@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Пациенты, страдающие терминальной стадией хронической болезни почек, имеют высокий риск развития нарушений ритма, в частности, фибрилляции предсердий и различные варианты нарушений в системе гемостаза. Использование медикаментозной профилактики тромбозных осложнений в данной категории больных ограничено. **Целью исследования** было сравнение факторов риска развития тромбозных осложнений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих заместительную почечную терапию по  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  и уровню D-димера. **Материалы и методы исследования.** Выполнено проспективное исследование 143 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию экстракорпоральным методом в условиях одного диализного отделения. У пациентов с высоким риском тромбозных осложнений по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  определены наиболее встречаемые признаки. После исследования показателей гемостаза, пациенты разделены на группы с нормальным и высоким уровнями D-димера. По достоверно различающимся изучаемым признакам проведён логистический и корреляционный анализы. **Результаты и их обсуждение.** Неклапанная форма фибрилляции предсердий была выявлена у 36 пациентов (25,17%), из них высокий риск тромбозных осложнений определён у 15 пациентов (41,7%). Риск тромбозных осложнений в сочетании с высоким уровнем D-димера отмечен у 7 пациентов (19,4%). **Выводы.** Признаками высокого риска тромбозных осложнений по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  были артериальная гипертензия, сосудистые заболевания, возраст, женский пол. Высокий уровень D-димера был тесно связан с «диализным стажем», уровнем С-реактивного белка и ферритина, характером первичной нозологии, фактом тромбоза сосудистого доступа. Уровень оценки по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  не имел достоверной связи с повышенным уровнем D-димера.

**Ключевые слова:** терминальная стадия хронической болезни почек, заместительная почечная терапия, фибрилляция предсердий, шкала  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ , D-димер, тромбозные факторы риска.

**Для ссылки:** Кецко Ю.Л., Жестков А.В., Сукач Г.А. и др. Факторы тромбозного риска у пациентов терминальной стадией ХБП с диализной терапией и неклапанной фибрилляцией предсердий по  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  и уровню D-димера // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 5. – С.120-126.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).120-126.

## THROMBOEMBOLIC RISK FACTORS IN DIALYSIS PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE AND NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION BY $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ AND D-DIMER LEVEL

**KETSKO YURIY L.**, ORCID ID: 0000-0002-2749-8692; SCOPUS Author ID: 56896002800; Dr. sc. med., Associate Professor at the Department of Surgical Conditions, Medical University Reaviz, 227 Chapaevskaya str., 443001

Samara, Russia. Nephrologist at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: kezko-motor@mail.ru

**ZHESTKOV ALEXANDER V.**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; Dr. sc. med., Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of General & Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**SUKACH GALINA A.**, ORCID ID: 0009-0007-6406-6913; Highest-Category Nephrologist, Deputy Chief Physician for Organizing Medical Activities and Controlling the Medical Care Quality at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: surka4@yandex.ru

**SOROKINA NATALIA I.**, ORCID ID: 0009-0009-1757-8697; Nephrologist at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: nata\_vot\_123@mail.ru

**YAKUBOV LEONID Y.**, ORCID ID: 0009-0005-1872-2874; Highest-Category Nephrologist and the Head of the Dialysis Department at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: leonid.yakubov2011@yandex.ru

**IVANOV ANDREY V.**, ORCID ID: 0009-0008-0132-6009; Nephrologist at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: aivsam@rambler.ru

**SUKHOV VLADISLAV Y.**, ORCID ID: 0009-0002-3166-0872; Nephrologist at the Center of Nephrology and Dialysis, MSC LLC, 25 Zdorovya Blvd., Bldg. 10, 445039 Togliatti, Russia. E-mail: gvin11@yandex.ru

**POPOV MIKHAIL A.**, ORCID ID: 0000-0002-0087-1557; Doctoral Student at the Department of Intermediate Level Therapy, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: ewok63@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Patients suffering from end-stage chronic kidney disease have a high risk of developing rhythm disorders, such as atrial fibrillation, and variations in the hemostatic system. There are only limited options to use the drug-based prophylaxis of thromboembolic complications in patients of this category. **Aim.** Our study aimed to compare the risk factors of developing thromboembolic complications in end-stage chronic kidney disease (CKD) patients with non-valvular atrial fibrillation, receiving renal replacement therapy, by their CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and D-dimer levels. **Materials and Methods.** A prospective study was conducted on 143 end-stage CKD patients receiving extracorporeal renal replacement therapy in a single dialysis center. In patients with a high risk of thromboembolic complications, the most common signs were found according to the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale. After examining hemostasis parameters, patients were divided into groups with normal and high D-dimer levels. Logistic and correlation analyses were performed according to the significantly different characteristics studied. **Results and Discussion.** Non-valvular atrial fibrillation was detected in 36 patients (25.17%), of which a high risk of thromboembolic complications was identified in 15 patients (41.7%). Risk of thromboembolic complications in combination with the high D-dimer level was observed in 7 patients (19.4%). **Conclusions.** Signs of high thromboembolic risk at the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale were as follows: Arterial hypertension, vascular diseases, age, and female gender. A high level of D-dimer was closely associated with "dialysis experience," C-reactive protein and ferritin levels, the primary nosology nature, and the fact of vascular access thrombosis. Assessment level using the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale did not significantly correlate with an increased level of D-dimer.

**Keywords:** end-stage chronic kidney disease, renal replacement therapy, atrial fibrillation, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, D-dimer, thromboembolic risk factors.

**For reference:** Ketsko YuL, Zhestkov AV, Sukach GA et al. Thromboembolic risk factors in dialysis patients with end-stage chronic kidney disease and non-valvular atrial fibrillation by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and D-dimer level. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 120-126. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).120-126.

**В**ведение. Распространённость хронической болезни почек (ХБП) в целом в мире составляет более 10% [1]. У пациентов, страдающих ХБП, отмечен как высокий риск развития нарушений ритма (трепетание и фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия), внезапной сердечной смерти (ВСС), так и неоднозначные варианты расстройства гемостаза. Наиболее частой формой нарушения ритма является фибрилляция предсердий (ФП) [2]. На додиализных стадиях ХБП встречаемость ФП составляет от 16 до 22% [3-5], при использовании диализной терапии у пациентов - возрастает до 15-40% [6-8]. Связь между ФП и ХБП является двусторонней. ФП является предиктором снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии [9], прогрессирования ХБП до терминальной стадии [10-12]. Риск рецидива ФП значительно усугубляется в связи со структурными изменениями предсердий, воспалительным процессом на фоне снижения СКФ, стимулируя протромботическое состояние [13]. Разноликость коагуляционных нарушений в данной группе пациентов определяется особенностью первичной

нозологии, стадийностью синдрома и начинается задолго до формирования ХБП [14]. Изменения в системе гемостаза происходят как в коагуляционном, тромбоцитарно-сосудистом звеньях, так и в системе фибринолиза. Достоверными маркерами ФП являются высокие уровни фибриногена, PAI-1, D-димера, показатели активации и агрегации тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 4, β-тромбоглобулин, фактор Виллебранда, Р-селектин) [15, 16].

Гиперкоагуляционный синдром, сопровождает активный ренальный либо хронический воспалительный синдром. Наиболее часто изменения в системе гемостаза у пациентов с ХБП соответствуют гиперкоагуляционному состоянию с угнетением фибринолитической активности [17-23].

Повышение активности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов в тромбоцитах, снижением активности антиоксидантной системы [24]. Количество тромбоцитов, чаще всего, остаётся нормальным с нарушением их морфологии и функции [25]. Следует отметить значительную роль уровня плазменного кальция в динамике со-

стояния гемостаза по мере прогрессирования ХБП и вторичного гиперпаратиреоза.

Несмотря на высокую прогностическую ценность шкал риска тромбоэмболических осложнений CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [26-29], разнообразие клинических проявлений нарушений гемостаза (сочетание геморрагических диатезов и тромбоваскулярных осложнений) у данной категории пациентов [30] определяет необходимость оценки факторов риска с позиций тромботических нарушений гемостаза [31-33].

**Цель исследования.** Сравнение факторов риска развития ТЭО у пациентов терминальной стадией ХБП с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих заместительную почечную терапию по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и уровню D-димера.

**Материалы и методы.** В одно-центровое когортное проспективное исследование включено 143 пациента с терминальной стадией хронической болезни почек (ТХБП), получающих экстракорпоральную заместительную почечную терапию. Критерием включения пациентов в исследуемую группу были: высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и выявление неклапанной ФП. Критерии исключения из исследуемой группы: клапанная ФП, приём антагонистов витамина К, подтвержденные онкологические заболевания, наличие клинической картины тромбоза периферических сосудов.

Диагностика ФП проведена путём анализа жалоб (резкая слабость, нестабильность гемодинамики, одышка, тяжесть в груди, ощущения сердцебиения, «неритмичное» сердцебиение), пальпаторного исследования пульса, аускультации сердца и подтверждена электрокардиографией (или длительным ЭКГ-мониторированием). Риск ТЭО оценивали по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [34] с отбором пациентов высокого риска: в случае оценки 2 балла и более у мужчин, 3 балла и более у женщин [35]. После исследования гемостаза, пациенты разделены в группы по отношению к референсному уровню D-димера. В группах проведено сравнительное исследование демографических и лабораторных данных (пол, возраст, вес), особенностей диализ-

ного статуса (основной диагноз, «диализный стаж», «сухая масса тела», КТ/V). Спектр изучаемых лабораторных показателей соответствовал основным стандартам качества лечения этой категории пациентов: уровень гемоглобина, абсолютное количество лейкоцитов, процентное содержание лимфоцитов, значения плазменного содержания кальция, фосфора, СРБ, ферритина, интактного паратгормона, результаты коагуляционных тестов (количество тромбоцитов, уровни фибриногена, D-димера, процент фактора Виллебранда).

**Статистический анализ.** Данные описательной статистики представлены в виде показателей непараметрического анализа (Me-медиана; IQR25-75 - интерквартильный интервал между 25% и 75% процентилями) со сравнением в группах по критерию Манна-Уитни для несвязанных выборок (U-тест). Зависимые переменные с достоверным различием в группах были анализированы методом бинарной логистической регрессии и расчётом площади под кривой (AUC). Направленность связи между переменными оценивали расчётом рангового коэффициента корреляции (SRCC, Spearman rank correlation coefficient). Вероятность ошибки, не превышающей 5%, считали незначимой (p<0,05). Анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS 22.0 на платформе Windows.

**Результаты и их обсуждение.** Неклапанная форма фибрилляции предсердий была выявлена у 36 пациентов (25,17%). Из них - высокий уровень ТЭО был определён у 15 пациентов (41,7%). Средний возраст пациентов составил 73,00 года (IQR25-75: от 68,26 до 74,00 лет), оценка по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 4,00 балла (IQR25-75: от 3,25 до 4,75 балла). Основными индексами встречаемости шкалы риска ТЭО были: артериальная гипертензия, сосудистые заболевания, возраст (с 65 до 74 лет), женский пол. Специфическим проявлением тромботического риска для данной категории пациентов был факт тромбоза сосудистого доступа, (артериовенозная фистула, сосудистый протез), выявленный у 7 пациентов (Таблица 1).

Таблица 1

Встречаемость индексов шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у пациентов ТХБП с ФП

Table 1

The incidence of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores in patients with end-stage CKD with AF

Индекс	Интерпретация	n	% в группе
C	Застойная сердечная недостаточность (систолическая дисфункция левого желудочка)	1	6,7
H	Артериальная гипертензия: артериальное давление постоянно выше 140/90 мм рт.ст. (или гипертония лечится медикаментозно)	15	100
A <sub>2</sub>	Возраст 75 лет и более	3	20
D	Сахарный диабет	3	20
S <sub>2</sub>	Инсульт в анамнезе (ТИА или тромбоэмболия)	1	6,7
V	Сосудистые заболевания (заболевания периферических артерий, ОИМ, бляшки в аорте)	15	100
A	Возраст (65-74 года)	10	66,7
Sc	Женский пол	8	53,3
*	Тромбоз сосудистого доступа	7	46,6

*Примечание:* n - количество фиксируемых индексов; \* - критерий вне шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc; ТИА - транзиторная ишемическая атака

Риск кровотечений (шкала HAS-BLED) [36] в случае использования антикоагулянтной терапии оценён на уровне 4,0 баллов (IQR<sub>25-75</sub>: от 4,0 до 5,0 баллов) и, прежде всего, определялся признаками артериальной гипертонии, нарушением функции почек, пожилым возрастом и различными вариантами наблюдаемых кровотечений.

После коррекции референсного значения D-димера в соответствии с возрастом [37, 38] пациенты разделены на группы (1-я группа - с нормальным;

2-я группа - с высоким уровнем D-димера). Высокий уровень D-димера выявлен у 7 пациентов (Me 1,92 FEU/мл; IQR<sub>25-75</sub>: от 1,60 до 2,87 FEU/мл). Результатом сравнительного анализа исследуемых данных пациентов были выявленные различия по показателям: длительность заместительной почечной терапии («диализный стаж»), количество случаев тромбоза сосудистого доступа, процентное содержание лимфоцитов, уровни ферритина и C-реактивного белка (Таблица 2).

Различия данных в группах пациентов, разделённых по уровню D-димера

Таблица 2

Table 2

Differences in data in groups of patients divided by the level of D-dimer

Показатели пациентов	Me <sub>1</sub>	IQR <sub>1</sub> 25-75	Me <sub>2</sub>	IQR <sub>2</sub> 25-75	U-тест, p
Возраст, год	73,00	68,25 - 74,00	74,00	72,25 - 75,25	0,37
Вес, кг	76,90	68,92 - 81,90	67,70	60,50 - 84,00	0,54
«Сухой вес», кг	74,60	65,97 - 81,70	66,10	58,60 - 82,00	0,12
ТЗПТ, мес	73,00	42,50 - 127,25	130,00	107,50 - 164,25	<b>0,015</b>
КТ/V	1,45	1,23 - 1,57	1,48	0,98 - 1,61	0,82
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAS <sub>C</sub> , баллы	4,00	3,25 - 4,75	4,00	4,00 - 4,25	0,67
ТСД, случаи	0,00	0,00 - 2,00	2,00	0,00 - 3,25	<b>0,035</b>
Нв, г/л	106,00	96,00 - 113,50	96,00	90,50 - 104,50	0,29
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	5,90	4,15 - 7,37	5,20	4,22 - 6,35	0,56
Лимфоциты, %	16,40	12,62 - 21,30	22,40	19,10 - 25,32	<b>0,036</b>
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	195,00	174,25 - 246,25	195,00	190,00 - 238,75	0,72
Альбумин, г/л	36,00	34,00 - 38,75	36,00	35,50 - 37,25	0,86
P, ммоль/л	1,43	1,088 - 1,81	1,70	1,38 - 1,89	0,38
Ca, ммоль/л	1,94	1,85 - 2,15	2,09	1,90 - 2,23	0,54
иПТГ, пг/мл	156,00	80,54 - 351,50	176,00	60,75 - 446,25	0,72
СРБ, мг/л	7,20	4,00 - 19,70	20,80	11,47 - 93,00	<b>0,037</b>
Ферритин, нг/мл	318,40	181,02 - 613,00	625,00	340,25 - 644,00	<b>0,022</b>
Фактор Виллебранда, %	58,00	48,50 - 62,25	58,00	40,75 - 61,75	0,90
Фибриноген, г/л	4,59	3,88 - 5,25	4,59	4,47 - 5,50	0,48
D-димер, FEU/мл	0,71	0,44 - 1,60	1,92	1,60 - 2,87	<b>0,029</b>

Примечание: Me<sub>1</sub> - медиана в 1-й группе пациентов; Me<sub>2</sub> - медиана во 2-й группе пациентов; IQR<sub>1</sub> 25-75 - интерквартильный интервал между 25% и 75% процентилями в 1-й группе пациентов; IQR<sub>2</sub> 25-75 - интерквартильный интервал между 25% и 75% процентилями во 2-й группе пациентов; U-тест, p - уровень значимости по критерию Манна-Уитни; ТЗПТ - «диализный стаж»; КТ/V - индекс диализной дозы; ТСД - тромбоз сосудистого доступа; иПТГ - интактный паратгормон

Был проведён бинарный логистический, затем корреляционный анализ с демографическими, анamnестическими, процедурными данными пациентов с выявлением качественной и количественной взаимосвязи с зависимой переменной – высокий уровень D-димера (Таблица 3).

Регрессионным анализом были определены пороговые значения корреляционно-связанных признаков: «диализный стаж» - более 134,48 мес. (p=0,0044), значение СРБ - более 52,39 мг/л (p=0,038), уровень ферритина - более 575,66 нг/мл (p=0,028), процентное содержание лимфоцитов - менее 27,9% (p=0,021). Достоверно повышалось риск высокого уровня D-димера - наличие двух и более случаев тромбоза сосудистого доступа (p=0,019) и характер основной нозологии (поликистозная болезнь почек, p=0,034); подагра, p=0,047).

У пациентов, находящихся на гемодиализе, способствующими факторами дисфункции миокарда, риска возникновения аритмий и ВСС могут быть: избыточный внутрисосудистый объём жидкости с последующей ускоренной ультрафильтрацией в сочетании с синдиализной гипотензией, высокий градиент изменений концентрации калия в сыворотке, гиперфосфатемия, метаболический ацидоз [39]. Нами выявлен высокий процент (25,17%) больных с ТХБП с сопутствующей ФП неклапанного генеза, а в сочетании высоким риском ТЭО (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub>) - 10,5%. При высокой оценке по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>C</sub> в исследуемой группе лишь у 46,7% пациентов был выявлен высокий уровень D-димера с высокой корреляцией с показателями воспалительного синдрома (СРБ, AUC 0,90, p=0,0001; ферритин, AUC 0,86, p=0,0003; процент-

**Данные бинарного логистического и корреляционного анализа данных пациентов с высоким уровнем D-димера**

Table 3

**Binary logistic and correlation analysis data from patients with high D-dimer levels**

Независимая переменная/зависимая D-димер	AUC	p	SRCC	p
Диализный стаж, мес	0,91	<0,0001	0,69	0,0039
СРБ, мг/л	0,90	0,0001	0,69	0,0039
Ферритин, нг/мл	0,86	0,0003	0,61	0,014
Лимфоциты, %	0,86	0,0007	-0,55	0,031
Исходная патология почек	0,84	0,0009	0,48	0,046
Тромбозы сосудистого доступа, случай	0,80	0,036	0,51	0,030

*Примечание:* AUC - площадь, ограниченная ROC-кривой и осью; SRCC- ранговый коэффициент корреляции, p - уровень значимости

ное содержание лимфоцитов, AUC 0,86, p=0,0007), длительностью заместительной почечной терапии (AUC 0,91, p<0,0001), характером первичной нозологии (AUC 0,84: поликистозная болезнь почек, p=0,034; подагра, p=0,047), анамнестическими случаями сосудистых тромбозов (AUC 0,80, p=0,036). Собственно, оценка по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не имела достоверной связи с высоким уровнем D-димера (AUC 0,53, p=0,82).

Полученные в результате анализа равные значения коэффициентов корреляции длительности «диализного стажа» и уровня СРБ (SRCC 0,69, p=0,0039), подтверждают высокую значимость длительности системного воспалительного процесса в развитии тромботических осложнений, а по ряду данных, в частоте развития ФП [40, 41].

В данной категории пациентов развитию воспалительного процесса способствуют: оксидативный стресс на фоне уремии, иммунная дисрегуляция со склонностью к инфекционным процессам на фоне инвазивных процедур, дисбактериоз с риском увеличения транслокации кишечных бактерий, микробиологическое качество диализата и биосовместимость диализной мембраны. Хроническое воспаление приводит к повышению резистентности к эритропоэтинам, гепсидин-обусловленной блокаде метаболизма железа, способствуя развитию анемии и усугублению воспаления [42, 43].

Выявленные исходные нозологии ТХБП имеют патогенетическую связь с системным воспалительным синдромом. Так, поликистозная болезнь помимо внепочечных проявлений характеризуется хроническими рецидивирующими кровотечениями, стойким повышением артериального давления, инфицированием кист с хронизацией бактериальной инфекции. Системное воспаление и дисфункция эндотелия при подагре описаны как независимые факторы риска летальности от сердечно-сосудистых заболеваний [44, 45].

#### **Выводы.**

1. Основными признаками риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc были: артериальная гипертензия, сосудистые заболевания, возраст (с 65 до 74 лет), женский пол.

2. Уровень оценки по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не имел достоверной связи с высоким уровнем D-димера.

3. Выявленными факторами риска тромбоэмболических осложнений с учётом высокого уровня D-димера являлись: «диализный стаж» (AUC 0,91, p<0,0001, более 134,48 месяцев), уровни СРБ (AUC 0,90, p=0,0001, более 52,39 мг/л) и ферритина (AUC 0,86, p=0,0003, более 575,66 нг/мл), характер первичной нозологии (AUC 0,84: поликистозная болезнь почек, p=0,034; подагра, p=0,047), случаи тромбоза сосудистого доступа (AUC 0,80, p=0,036, факт 2-х и более случаев).

4. Использование шкалы риска тромбоэмболических осложнений CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у данной категории больных требует введения дополнительных специфических критериев риска ТЭО после исследования на достаточной выборке пациентов.

*Прозрачность исследования.* Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

*Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.* Разработка плана и дизайна исследования производилась всеми авторами, внесшими равнозначный вклад в написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int.* 2022; 12 (1): 7–11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014; 129: 837–847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
3. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010; 159: 1102–1107. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
4. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in

- nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 173–181. DOI: 10.2215/CJN.03170509
5. McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG, et al. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2009; 104: 1551–1555. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.07.026
  6. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare / Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int.* 2012; 81: 469–476. DOI: 10.1038/ki.2011.416
  7. Roy-Chaudhury P, Williamson DE, Tumlin JA, et al. Arrhythmic risk in patients with type II diabetes on hemodialysis: preliminary results from the Monitoring in Dialysis (MiD) Clinical Study Abstract THPO805. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 275A. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40
  8. Konigsbrugge O, Posch F, Antlanger M, et al. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic therapy in hemodialysis patients: cross-sectional results of the Vienna InVestigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on HemoDialysis (VIVALDI). *PLoS One.* 2017; 12: e0169400. DOI: 10.1371/journal.pone.0169400
  9. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009; 158: 629–636. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.06.031
  10. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 1189–1196. DOI: 10.2215/CJN.10921015
  11. Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation.* 2013; 127: 569–574. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992
  12. O'Neal WT, Tanner RM, Efrid JT, et al. Atrial fibrillation and incident end-stage renal disease: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Int J Cardiol.* 2015; 185: 219–223. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.104
  13. Schmidt M, Daccarett M, Rittger H, et al. Renal dysfunction and atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22: 1092–1098. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02069
  14. Belovezhdov N, Robeva R, Genova V. Blood coagulation in glomerulonephritis. *International Urology and Nephrology.* 1986; V 18 (2): 193-203. DOI:10.1007/BF02082608
  15. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1879–1883. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x
  16. Boisclair MD, Ireland H, Lane DA. Assessment of hypercoagulable states by measurement of activation fragments and peptides. *Blood Rev.* 1990; 4: 25–40. DOI: 10.1016/0268-960x(90)90014-j
  17. Суворова Т.С., Тов Н.Л., Мовчан Е.А. Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите // *Тер. архив.* - 2007. - №79 (6). - С. 56-60. [Suvorova TS, Tov NL, Movchan EA. Sostojanie sosudisto-trombocitarnogo i koaguljacionnogo zven'ev gemostaza pri hronicheskom tubulointersticial'nom nefrite [The state of vascular-platelet and coagulation links of hemostasis in chronic tubulointerstitial nephritis]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive].* 2007; 79 (6): 56-60. (In Russ.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17684969>
  18. Keller C, Katz R, Cushman M, et al. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol.* 2008; 9: 9. DOI: 10.1186/1471-2369-9-9
  19. Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю. Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности // *Нефрология и диализ.* - 2001. - № 4. - С. 427-431. [Rebrov AP, Zelepukina NJu. Disfunkcija jendotelija u bol'nyh hronicheskim glomerulonefritom v razlichnyh stadijah pochechnoj nedostatochnosti [Endothelial dysfunction in patients with chronic glomerulonephritis at various stages of renal failure]. *Nefrologija i dializ [Nephrology and dialysis].* 2001; 4: 427-431. (In Russ.). <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1694&ysclid=lmtay1p7ve828526734>
  20. Шмакова Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в поражении сердечно-сосудистой системы при гломерулонефритах у детей: Автореф. дис ... канд. мед. наук. Томск. - 2005. - С. 20. [Shmakova NA. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v porazhenii serdechno-sosudistoj sistemy pri glomerulonefritah u detej [The role of endothelial dysfunction in the defeat of the cardiovascular system in glomerulonephritis in children]. *Avtoref. dis ... kand. med. nauk [Abstract of the thesis. dis ... cand. medical sciences].* Tomsk, 2005; 20. (In Russ.). <https://search.rsl.ru/ru/record/01004063743?ysclid=lmteerl4h1338275571>
  21. Gackler A, Rohn H, Lisman T, et al. Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease. *PLoS One.* 2019; 14 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0212237
  22. Wizemann V, Tong L, Satayathum S et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010; 77: 1098–1106. DOI: 10.1038/ki.2009.477
  23. Roldan V, Marin F, Marco P, et al. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998; 136: 956–60. DOI: 10.1016/s0002-8703(98)70149-8
  24. Гудкова Т.В., Мирсаева Г.Х., Камиллов Ф.Х., Фазлыева Р.М. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных хроническим первичным пиелонефритом // *Нефрология.* - 2005. - № 9 (3). - С. 70-74. [Gudkova TV, Mirsaeva GH, Kamilov FH, Fazlyeva RM. Perekisnoe okislenie lipidov v trombocitah i sosudisto-trombocitarnyj gemostaz u bol'nyh hronicheskim pervichnym pielonefritom [Lipid peroxidation in platelets and vascular-platelet hemostasis in patients with chronic primary pyelonephritis]. *Nefrologija [Nephrology].* 2005; 9 (3): 70-74. (In Russ.). <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/684/640>

25. Malyszko J, Malyszko JS, Myliwiec M. Endothelial cell injury markers in chronic renal failure on conservative treatment and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2004; 27 (2): 71–77. DOI: 10.1159/000075810
26. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010; 77: 1098–1106. DOI: 10.1038/ki.2009.477
27. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, et al. Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann. Epide miol.* 2013; 23: 112–118. DOI: 10.1016./j.annepidem. 2012.12.011
28. Chan PH, Huang D, Yip PS, et al. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace.* 2016; 18: 665–671. DOI: 10.1093/europace/euv289
29. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm.* 2014; 11: 1752–1759. DOI: 10.1016/j. hrthm.2014.06.021
30. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36 (1): 34–40. DOI: 10.1055/s-0030- 1248722
31. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, et al. Chronic Kidney Disease Increases Risk for Venous Thromboembolism. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2008; 19 (1): 135–140. DOI: 10.1681/ ASN.2007030308
32. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2003; 107 (1): 87–92. DOI: 10.1161/01.cir.0000042700.48769.59
33. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, et al. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 May; 18 (5): 892–8. DOI: 10.1093/ ndt/gfg080
34. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation development in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016 Nov; 18 (11): 1609–78. DOI: 10. 1093/europace/ euw 295
35. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation.* 2004; 110 (16): 2287 – 92. DOI: 10.1161/01. CIR.0000145172.55640.93
36. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. «A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation». *Chest.* 2010; 138 (5): 1093–100. DOI: 10.1378/chest.10-0134
37. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003 Sep 25; 349 (13): 1227–35. DOI: 10.1056/NEJMoa023153
38. Douma RA, Tan M, Schutgens RE, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica.* 2012; Oct. 97 (10): 1507–13. DOI: 10.3324/haematol.2011.060657. Epub 2012 Apr 17
39. Brunelli SM, Du Mond C, Oestreicher N, et al. Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: impact of the long interdialytic interval. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70: 21–29. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.10.024
40. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder. *Eur Heart J.* 2006; 27: 136–49. DOI: 10.1093/eurheartj /ehi645
41. Danese E, Montagnana M, Cervellin G. Hypercoagulability LG D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence. *Ann Med.* 2014; 46: 364–71. DOI: 10.3109/07853890.2014.912835
42. Wagner M, Alam A, Zimmermann J, et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1573–9. DOI: 10.2215/ CJN.00380111
43. Babbitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 726–41. DOI: 10.1053/j. ajkd.2009.12.030
44. Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 642–7. DOI: 10.1136/ annrheumdis-2014-205252
45. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространённость, причины, перспективы уратснижающей терапии // Терапевтический архив. - 2019. - 91 (5). - С. 120-128. [Eliseev MS, Novikova AM. Komorbidnost' pri podagre i giperurikemii: rasprostranjonnost', prichiny, perspektivy uratsnizhajushhej terapii [Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive].* 2019; 91 (5): 120–8. (In Russ.)). DOI: 10.26442/00403660.2019. 05.000232

## СОВРЕМЕННЫЕ МИРОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В США, ВЕЛИКОБРИТАНИИ, ФРАНЦИИ И КИТАЕ

**ПРОТАСОВ АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-8452-5776, Scopus Author ID: 0000-0001-8452-5776, Researcher ID: H-5971-2017; докт. мед. наук, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, доцент, заведующий отделом международного сотрудничества и образования управления международных отношений ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; магистрант 3 года по специальности «Менеджмент международного образования», Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, email: a.d.protasov@samsmu.ru

**СТАРОДУБЦЕВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0009-0008-4903-9607; специалист по международной деятельности отдела международных связей ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России, Россия, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; магистрант 3 года по специальности «Менеджмент международного образования», Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, email: 1132210293@rudn.ru

**МОШЛЯК ГАБРИЭЛЬ АЛЕКСЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-7450-1244; доцент кафедры сравнительной образовательной политики учебно-научного института сравнительной образовательной политики Российского университета дружбы народов, канд. ист. наук, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, email: moshlyak-gal@rudn.ru

**ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; Заслуженный деятель науки Российской Федерации, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, email: a.v.zhestkov@samsmu.ru

**Реферат. Введение.** Высшее медицинское образование является одним из самых востребованных и элитарных в разных странах мира. Система высшего медицинского образования в различных странах различается, хотя в ней можно выделить и определенные общие черты. Одним из основных отличий является продолжительность обучения на различных ступенях, содержание образовательных программ, технологии обучения и т. д. Подготовка врачей уделяется большое внимание, что связано с высокой социальной значимостью медицинского образования. **Цель исследования** — обзор современных мировых тенденций развития высшего медицинского образования в США, Великобритании, Франции и Китае. **Материал и методы.** Проведен анализ мировой литературы тенденций развития высшего медицинского образования. **Результаты и их обсуждение.** Развитие системы здравоохранения Великобритании требует комплексного подхода, учитывающего различные аспекты в области высшего медицинского образования, кадровой политики и организации труда. Французская система здравоохранения испытывает различные проблемы, такие как доступность медицинских услуг и нехватка персонала в отдаленных регионах. Правительство Франции должно продолжать инвестировать в здравоохранение и устранять проблемы для обеспечения всеобщего доступа к качественным медицинским услугам, в том числе через систему высшего образования. Медицинское образование в США идет в ногу с вызовами, стоящими перед системой здравоохранения в XXI веке. Для решения современных проблем медицинское образование США использует более междисциплинарный и всеобъемлющий подход, уделяя особое внимание здоровью населения, междисциплинарной командной работе и профессиональной подготовке на уровне сообществ. Китайские медицинские вузы уделяют больше внимания практическим навыкам и интегрированию различных дисциплин в обучение, что позволяет выпускникам быть лучшими специалистами в медицинской сфере, умеющими решать сложные практические проблемы. **Выводы.** Выявленные мировые тенденции развития высшего медицинского образования в США, Великобритании, Франции и Китае требуют осмысления, а лучшие практики следует внедрять в российскую систему образования. Однако необходима адаптация внедряемых подходов с учетом исторического, культурного, социального, географического, политического и других реалий Российской Федерации. Ключевые слова: мировые тенденции, высшее медицинское образование, Китайская Народная Республика, Французская Республика, Великобритания, США.

**Для ссылки:** Протасов А.Д., Стародубцева Е.С., Мошляк Г.А., Жестков А.В. Современные мировые тенденции развития высшего медицинского образования в США, Великобритании, Франции и Китае // Вестник современной клинической медицины. — 2023. — Т.16, вып.5. — С.127-135. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).127-135.

## CONTEMPORARY GLOBAL TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF HIGHER MEDICAL EDUCATION IN THE USA, GREAT BRITAIN, FRANCE, AND CHINA

**PROTASOV ANDREI D.**, ORCID ID: 0000-0001-8452-5776, Scopus Author ID: 0000-0001-8452-5776, Researcher ID: H-5971-2017; M.D., PhD, Professor at the Department of General & Clinical Microbiology, Immunology and Allergology; Associate Professor; Head of International Collaboration and Education at the Department of International Relations, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia; 3rd year Master's student majoring in the Management of International Education at the People's Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia. E-mail: a.d.protasov@samsmu.ru

**STARODUBTSEVA ELENA S.**, ORCID ID: 0009-0008-4903-9607; International Activities Expert at the International Affairs Department, Kirov State Medical University, 112 Karl Marx str., 610998 Kirov, Russia; 3rd year Master's student majoring in the Management of International Education at the People's Friendship University of Russia, 6

Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia. E-mail: 1132210293@rudn.ru

**MOSHYAK GABRIEL A.**, ORCID ID: 0000-0001-7450-1244; Associate Professor at the Educational and Scientific Institute of Comparative Educational Policy at the People's Friendship University of Russia, Cand. Sc. History, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, Russia, 117198, E-mail: moshlyak-gal@rudn.ru

**ZHESTKOV ALEXANDER V.**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; Dr. sc. med., Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of General & Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Higher medical education is one of the most sought-after and elite degrees worldwide. Systems of higher medical education differ from country to country, although they have certain features in common. Core differences are as follows: Training duration at various stages, contents of educational programs, learning technologies, etc. Much attention is paid to physicians training, which is determined by the high social significance of medical education. **Aim:** To provide an overview of the contemporary global trends in the development of higher medical education in the USA, Great Britain, France, and China. **Materials and Methods.** World literature was analyzed on trends in the development of higher medical education. **Results and Discussion.** Development of the healthcare system in the UK requires an integrated approach that considers various aspects in higher medical education, personnel policy, and workplace management. French healthcare system is experiencing various problems, such as the affordability of medical services and staffing shortages in remote regions. The Government of France shall continue to invest in healthcare and address the challenges to ensure universal access to quality medical services, including through its higher education system. US medical education keeps pace with the challenges healthcare systems are facing in the 21st century. To address today's challenges, US medical education is taking a more interdisciplinary and inclusive approach, focusing on public health, interdisciplinary teamwork, and community-based training. Chinese medical universities pay more attention to practical skills and to integrating various disciplines in training, which allows graduates to be the best medical experts able to solve complex practical problems. **Conclusions.** Global trends identified herein in the development of higher medical education in the USA, Great Britain, France, and China require reflection, while the best practices should be introduced into the Russian system of higher education. However, approaches to be implemented should be first adapted to the historical, cultural, social, geographical, political, and other realities of Russia.

**Keywords:** global trends, higher medical education, China, France, UK, USA.

**For reference:** Protasov AD., Starodubtseva ES., Moshlyak GA., Zhestkov AV. Contemporary global trends in the development of higher medical education in the USA, Great Britain, France, and China. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 127-135. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).127-135.

**Введение.** Высшее медицинское образование является одним из самых востребованных и элитарных в разных странах мира. Система высшего медицинского образования в различных странах различается, хотя в ней можно выделить и определенные общие черты. Одним из основных отличий является продолжительность обучения на различных ступенях, содержание образовательных программ, технологии обучения и т. д. Подготовке врачей уделяется большое внимание, что связано с высокой социальной значимостью медицинского образования. Представляют интерес мировые тенденции в области медицинского образования, их анализ, осмысление и возможность последующей имплементации лучших практик в отечественную систему высшего медицинского образования.

**Цель исследования** — обзор современных мировых тенденций развития высшего медицинского образования в США, Великобритании, Франции и Китае. Представленная статья посвящена обзору и анализу современных мировых тенденций развития высшего медицинского образования в США, Великобритании, Франции и Китае, где труд врача достаточно хорошо оплачивается.

**Материал и методы.** Проведен анализ мировой литературы тенденций развития высшего медицинского образования. Поиск публикаций проводился в следующих базах данных: PubMed, Medline, Science Direct и WorldWideScience за период 2016–2023 гг.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно результатам международного исследования за-

работной платы в 2020 году, опубликованного на портале MedScare, США является страной с самым высоким уровнем средней зарплаты врача общей практики — 316 000 долларов США. В Великобритании и Франции размер заработной платы составил 138 000 и 98 000 долларов США, соответственно [1]. Что касается Китая, то по данным портала Salary Explorer, средняя зарплата врача общей практики в 2020 году составила 109 000 долларов США [2].

Средняя заработная плата врача в РФ, по данным Росстата, составляет 95 364 рублей (данные за январь–июнь 2022 года). Величина заработной платы зависит от формы собственности организации, в которой работает врач. Так, она выше в федеральных учреждениях (115 411 рублей), в организациях субъектов РФ заработная плата составляет в среднем 92 384 рублей, самая низкая заработная плата отмечается в муниципальных организациях (59 225 рублей). На величину заработной платы также влияет территориальное расположение организации. Так, в среднем, максимальная заработная плата врача отмечается в Чукотском и Ямало-Ненецком автономных округах (232 655 и 232 320 рублей, соответственно), а самая низкая — в Республике Ингушетия (47 900 рублей) [3].

В 2017 году сотрудниками Калифорнийского университета (США), Бондского университета (Австралия), Мюнхенского технического университета (Германия) и Утрехтского университета (Нидерланды) был проведен опрос экспертов в области высшего медицинского образования (18 стран, 6

континентов) о предполагаемых тенденциях его развития, которые нас ждут в ближайшие 10 лет [4]. В опросе приняли участие эксперты из следующих стран: Эфиопия, Танзания, Южно-Африканская Республика, Япония, Тайвань, Сингапур, Австралия, Новая Зеландия, Дания, Германия, Нидерланды, Испания, Швеция, Великобритания, Канада, США, Аргентина и Венесуэла. Были выделены 5 блоков предполагаемых тенденций развития.

1. Система образования станет более гибкой, включая гибкость по времени обучения, будет способствовать развитию индивидуальных образовательных траекторий и, в конечном итоге, будет акцентирована на формировании конкретных профессиональных компетенций будущего врача [29]. Не затрачиваемое на обучение время, а приобретенные компетенции станут определяющими в предоставлении лицензии на медицинскую деятельность [5].

Симуляционные технологии прочно войдут (уже вошли) в жизнь — отработка медицинских манипуляций, клинические сценарии из реальной практики, работа с пациентом будут способствовать улучшению подготовки врачей и повысят безопасность пациентов в будущем [6].

Ряд экспертов отмечают, что в условиях легкого доступа к информации большее внимание в процессе обучения следует уделять рефлексии, вопросам гуманизма, самоорганизации обучающихся, командной работе и навыкам общения, вопросам этики при принятии решений, использованию информационных технологий и навыкам менеджмента [35]. Образовательные программы будут быстро реагировать на происходящие в науке изменения и корректироваться с учетом запросов основных стейкхолдеров и рынка труда [34].

2. Происходящий процесс глобализации, несомненно, будет оказывать влияние на будущее высшего медицинского образования. Будущие врачи должны быть готовы к тому, что состав пациентов и коллег будет становиться все более интернациональным [28]. Данную ситуацию мы уже наблюдаем в СамГМУ, где на май 2023 года обучается около 750 иностранных студентов. В Кировском ГМУ количество иностранных студентов составляет около 450 человек [7]. Будет наблюдаться усиление интеграции в обмене образовательными технологиями между странами, а также международное сотрудничество [8]. Процесс глобализации будет продолжаться с учетом местных культурных, этических, профессиональных особенностей, взаимно обогащая систему высшего медицинского образования [9].

3. Факторы системы здравоохранения, такие как растущие расходы, все более высокотехнологичный подход к оказанию медицинской помощи, а также старение населения и увеличение числа людей с коморбидной патологией также будут оказывать влияние на систему высшего медицинского образования. Предлагаемые решения включают междисциплинарный подход к ведению

пациентов, инновационные подходы к планированию в системе здравоохранения, переход к профилактической медицине и больший акцент на мерах профилактики. Профилактика инфекционных, сердечно-сосудистых, психических заболеваний, ожирения, курения и потребления наркотиков прочно войдут в учебные планы образовательных программ высшего медицинского образования [10]. По мнению экспертов, все большее внимание будет уделяться командной работе в процессе обучения, т. к. это способствует формированию “коллективной” компетенции, критически важной для общения между профессионалами в процессе работы. Данному аспекту в настоящее время уделяется недостаточно внимания [11].

4. Культурные и социальные факторы также будут оказывать всё большее влияние на высшее медицинское образование в будущем. Одним из ключевых принципов воспитания профессионала станет выработка альтруизма, направленного на конкретных пациентов, общество, а также медицинскую профессию в целом [27]. Формированию альтруизма в процессе обучения врачей, по мнению экспертов, будет способствовать командная работа, а также развитие профессиональных связей и взаимоотношений. При этом речь идет не о чувстве самопожертвования, а о выработке приемов и навыков “оперативного альтруизма” у будущих врачей [12]. Отношения преподавателя и студента будут становиться все менее формальными. Это обусловлено тем, что все меньше информации является исключительной собственностью преподавателей в эпоху стремительного развития информационно-телекоммуникационных технологий.

5. Важной тенденцией высшего медицинского образования станут технологические факторы, что мы имеем возможность наблюдать уже сейчас (искусственный интеллект, машинное обучение, big data). В связи с этим технологические компетенции будут активно внедряться в учебные программы, цели обучения и педагогические приемы. В будущем нас ожидает изменение клинического мышления врачей и способов принятия медицинских решений в связи с активным использованием быстроразвивающихся технологий, в том числе активное развитие телемедицины. Изменятся и способы коммуникации врача и пациента. Очные визиты к доктору все чаще будут заменяться дистанционными консультациями, что потребует обучения врачей навыкам использования информационно-коммуникационных технологий, а также устройств для дистанционного мониторинга состояния здоровья пациента. В будущем более важным станет не тот объем конкретных знаний, которые получил студент и может воспроизвести вербально, а то, каким образом он осуществляет поиск информации, как ее обрабатывает и интерпретирует [30].

В 2019 году профессор Мюнхенского технического университета в своем исследовании выделила 6 основных траекторий в медицинском обра-

зовании, в одну из которых укладывается система высшего медицинского образования любой страны (“маршруты”). Наличие в конкретной стране определенной траектории медицинского образования обусловлено инновациями в системах образования и здравоохранения, процессом глобализации, социальными и культурными ценностями, а также уровнем развития технологий. Конечно, для членов общества врач — это прежде всего доктор с определенным набором компетенций, при этом неважно, каким “маршрутом” эти компетенции были приобретены. Однако историческое развитие общества сформировало 6 траекторий в медицинском образовании, которые кратко следует охарактеризовать. Это представляется важным, т. к. в условиях глобализации и роста академической мобильности обладатели документа об образовании должны четко представлять уровень своей квалификации [4]. Существующие траектории в медицинском образовании:

- 1 “маршрут”: средняя школа → медицинская школа → резидентура (Российская Федерация, Украина, Германия, Италия, Мексика и др.).
- 2 “маршрут”: средняя школа → медицинская школа → интернатура → резидентура (Япония, Израиль, Австралия, Пакистан, Шри Ланка и др.).
- 3 “маршрут”: средняя школа → медицинская школа → обязательный период работы в медицинском учреждении → резидентура (Греция, Кипр, Эфиопия, Колумбия, Доминиканская Республика, Никарагуа, Иран, Перу).
- 4 “маршрут”: средняя школа → медицинская школа → интернатура → обязательный период работы в медицинском учреждении → резидентура (Египет, Южно-Африканская Республика, Судан, Южный Судан, Нигерия).
- 5 “маршрут”: средняя школа → степень бакалавра → медицинская школа → резидентура.
- 6 “маршрут”: средняя школа → степень бакалавра → медицинская школа → интернатура → резидентура (Филиппины, США, Канада).

Таким образом, в большинстве стран студенты поступают в медицинскую школу сразу после окончания средней школы (“маршруты” 1–4). “Маршруты” 5 и 6 описывают пути, для которых требуется степень бакалавра. Во многих странах выпускники могут поступить в резидентуру непосредственно после окончания медицинской школы (“маршруты” 1 и 5), в то время как в других странах выпускники должны сначала пройти интернатуру или обязательно отработать в медицинском учреждении, или и то, и другое [4].

Российская Федерация славится качественной подготовкой специалистов с высшим медицинским образованием. Подтверждением этому является ежегодный жесткий конкурс среди российских и иностранных абитуриентов. Так, в 2022–2023 учебном году в Самарском государственном медицинском университете российскими абитуриентами было подано 2694 заявления для обучения по специальности «Лечебное дело» по очной форме обучения за счет бюджетных ас-

сигнований РФ при наличии 437 мест. На места с оплатой стоимости обучения было подано 1379 заявлений при наличии 150 мест. По специальности “Стоматология” ситуация похожая: при наличии 66 бюджетных мест было подано 1137 заявлений, на 110 мест с оплатой стоимости обучения подано 689 заявлений. На обучение по специальности «Лечебное дело» на платной основе было подано 259 заявлений при наличии 75 мест. 161 заявление было подано на специальность “Стоматология” при наличии всего 22 мест. Конечно, особенности приема в вузы Российской Федерации допускают колебания данных значений в связи с принятием абитуриентами окончательного решения в отношении вуза для своего обучения, тем не менее, данные цифры свидетельствуют о высокой востребованности медицинских образовательных программ среди абитуриентов [13, 14]. Для Российской Федерации представляет особый интерес обзор мировых тенденций развития высшего медицинского образования в развитых странах мира, лучшие практики которых могут быть адаптированы и внедрены в медицинские вузы России.

Рассмотрим подробнее тенденции в сфере медицинского образования в Соединенном Королевстве.

#### Соединенное Королевство

По данным отчета Генерального медицинского совета Великобритании за 2022 год (рис. 1), количество поступающих в медицинские вузы Великобритании было самым высоким за последние два учебных года — 2020/2021 и 2021/2022 [15]. Это связано с изменениями государственной политики по финансированию дополнительных мест.

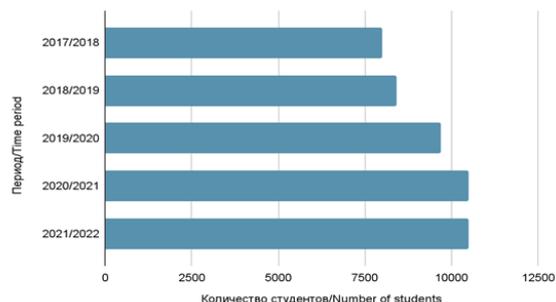


Рис. 1. Количество студентов, принятых в медицинские вузы Великобритании.  
Fig.1. Number of students admitted to medical schools in the UK.

Почти 64 % студентов-медиков, поступивших в вузы Великобритании в 2021/22 учебном году, являются женщинами, с наибольшей долей в Северной Ирландии — чуть менее 74 %. В программах последипломного образования доля женщин-стажеров в хирургии и неотложной медицине самая низкая, самая высокая — в акушерстве и гинекологии [15].

В 2020–2021 году кратковременно сократилось количество международных выпускников медицинских вузов, получивших лицензию, из-за ряда связанных с пандемией проблем, ограничивающих поездки и доступ к экзаменам. По итогам

2022 года, международные выпускники медицинских вузов составляют все большую долю врачей, обучающихся в аспирантуре, особенно в области общей практики. Резко увеличилось число практикующих врачей-иностранцев, окончивших вуз в Великобритании. Рост числа абитуриентов и аспирантов из-за рубежа значительно опережает рост мест в медицинских вузах: число выпускников из Великобритании, поступающих на работу, выросло на 2 % по сравнению с 2017 годом, в то время как число иностранных выпускников медицинских вузов по этому показателю выросло на 121 % [15].

Анализ данных, собранных в отчетах за более чем 10 лет, показал, что основной проблемой системы здравоохранения Великобритании является неравномерное распределение кадров [32]. Несмотря на то, что число врачей, поступающих на работу, в целом выросло примерно на 17 % за последние пять лет, этот рост нестабилен. Он значительно различается в разных специальностях, что приводит к дефициту кадров в сфере первичной медико-санитарной помощи. Это ставит под угрозу возможность пациентов получить доступ к услугам терапевта [15].

Число врачей-специалистов и ассоциированных специалистов (SAS), а также врачей, работающих на местах (LE), увеличилось в шесть раз по сравнению с числом врачей общей практики, в основном за счет врачей, приезжающих из-за рубежа. Если тенденция сохранится, то к 2030 году специализированные и младшие специалисты, а также врачи вторичной медицинской помощи, работающие на местах, составят самую многочисленную группу медицинских работников.

По данным отчета за 2021 год, большинство обучающихся медицинских вузов Великобритании откладывают выбор узкой специальности и отдают предпочтение трудовой деятельности после завершения Foundation Year 2\* [16–18].

Исследование, опубликованное в 2021 году, показало, что плохие условия труда были ключевым фактором увольнения сотрудников сферы здравоохранения. Выгорание, стресс, отсутствие гибких условий труда и плохая организационная культура и командная работа неоднократно упоминались врачами всех групп в качестве причин ухода из профессии [19].

Одним из последних нововведений в системе высшего медицинского образования Великобритании является тот факт, что с 2024 года основной экзамен, открывающий доступ к профессиональной деятельности в Англии, — PLAB — будет заменен на экзамен UKMLA (The United Kingdom Medical Licensing Assessment). Это новый экзамен, который вводится Генеральным медицинским советом с целью оценки того, что все врачи, планирующие работать в Великобритании, обладают необходимыми знаниями, навыками и поведением. Его будут сдавать все студенты медицинских вузов Великобритании, а также иностранные врачи, кто подает заявку на практику в Великобритании и в настоящее время обязаны сдавать PLAB.

Структура экзамена UKMLA в целом повторяет структуру PLAB и состоит из двух частей: Applied Knowledge Test (AKT) и Clinical and Professional Skills Assessment (CPSA) [20].

Таким образом, важной тенденцией в области высшего медицинского образования Великобритании является ужесточение и унификация процедур допуска к медицинской деятельности через сдачу экзамена PLAB/UKMLA, однако, в то же время, данная возможность открыта для всех желающих.

В настоящее время Великобритания сталкивается с проблемой неравномерного распределения кадров в медицинской сфере, что может привести к нехватке врачей в первичной медико-санитарной помощи. Однако, увеличение численности врачей-специалистов, а также врачей вторичной медицинской помощи, может помочь справиться с этой проблемой. Более того, увеличение количества международных выпускников медицинских вузов и практикующих врачей-иностранцев может позволить Великобритании привлекать квалифицированных специалистов из других стран. В целом, развитие системы здравоохранения Великобритании требует комплексного подхода, учитывающего различные аспекты в области высшего медицинского образования, кадровой политики и организации труда.

\*Foundation doctor — это класс практикующего врача в Великобритании, проходящего Подготовительный курс, двухлетнюю программу общей последипломной медицинской подготовки, между медицинским университетом и подготовкой специалистов/врачей общей практики. Врачи первого года программы называются врачами базового года 1 (FY1), а врачи второго года — докторами базового года 2 (FY2). Начиная с 2005 года, получение степени Foundation doctor является обязательным для всех практикующих врачей в Великобритании.

Перейдем к рассмотрению тенденций в сфере медицинского образования во Франции.

#### **Французская Республика**

В 2000 году Всемирная организация здравоохранения поставила французскую систему здравоохранения на первое место в мире [45]. Системы здравоохранения стран-участников ВОЗ оценивались с точки зрения всеобщего доступа, равенства, распределения затрат, оперативности учреждений здравоохранения, удовлетворенности пациентов, а также уровней состояния здоровья и продолжительности жизни населения. Франция описывалась как страна с доступной и эффективной системой здравоохранения, обеспечивающей наилучшее комплексное медицинское обслуживание [21]. И все же, более 20 лет спустя, знаменитая французская система борется с одним кризисом за другим, каждый из которых, казалось бы, более серьезен, чем предыдущий. Проблемы, с которыми сталкивается французская система здравоохранения, возникают в то время, когда спрос на медицинские услуги находится на подь-

еме [38]. В то время как система здравоохранения Великобритании переживает острую нехватку медицинского персонала и больничных коек, во Франции достаточно врачей и медсестер, но ее система здравоохранения все еще находится в кризисе.

Доступ к медицинскому обслуживанию является главной проблемой населения Франции. Более трети населения (37 %) считает, что они живут в так называемой “медицинской пустыне” — географических районах, где ощущается нехватка или отсутствие медицинских работников, что затрудняет жителям получение медицинской помощи [22].

В ответ на проблемы с доступом к медицинскому обслуживанию и проблеме нехватки медицинских услуг французское правительство приняло ряд мер:

1. Введение бонусов в размере 50 000 евро за трудоустройство в качестве врача общей практики в районах с недостаточным уровнем обслуживания.

2. Отмена квоты по числу студентов-медиков в вузах. До 2020 года количество студентов, принимаемых на второй курс медицинского вуза, было ограничено законом.

3. В 2021 году закон расширил список компетенций акушеров, физиотерапевтов и фармацевтов. Данные специалисты получили право назначать лечение и лекарственные средства. Средний медицинский персонал, включая медицинских сестер, теперь владеют полномочиями выполнять определенные задачи, которые традиционно возлагались лишь на врачей.

4. Поощряется открытие медицинских центров и сетей клиник. Количество таких объектов увеличилось вдвое в период с 2017 по 2022 год. К концу 2022 года во Франции насчитывалось более 2200 медицинских центров и почти 400 местных сетей практикующих врачей. В настоящее время создается около 400 дополнительных местных сетей практикующих врачей, цель состоит в том, чтобы в ближайшие несколько лет их было 1000 по всей стране.

5. Поощряется использование цифровых технологий в здравоохранении для улучшения доступа к медицинской помощи [39]. После пандемии наблюдается резкий рост внедрения цифровых технологий, особенно телемедицины. В результате количество телеконсультаций резко возросло: 75 % врачей использовали этот инструмент во время пандемии (по сравнению с менее чем 5 % до 2020 года). С тех пор эта тенденция получила широкое распространение на практике: в 2021 году было проведено более 9 миллионов телеконсультаций.

Ситуация в системе здравоохранения Франции оказывает прямое влияние на систему высшего медицинского образования, стремясь нивелировать наблюдающиеся негативные тенденции [23–24]. Французская система здравоохранения, которая ранее получила высокую оценку Всемирной организации здравоохранения, сегодня страдает

от различных проблем, таких как доступность медицинских услуг и нехватка персонала в отдаленных регионах. В ответ на эти проблемы правительство Франции приняло ряд мер: введение бонусов для врачей, ограничение числа студентов-медиков в университетах было отменено, а компетенции акушеров, физиотерапевтов и фармацевтов были расширены. Поощрение открытия медицинских центров и использование цифровых технологий также являются приоритетами правительства. Продолжительные усилия правительства по преодолению проблем в сфере здравоохранения также должны позволить снизить влияние негативных тенденций на образовательную систему для будущих врачей [41]. В целом, правительство Франции должно продолжать инвестировать в здравоохранение и устранять его проблемы для обеспечения всеобщего доступа к качественным медицинским услугам [33].

Далее рассмотрим ситуацию с медицинским образованием в США.

### **Соединенные Штаты Америки**

Говоря о тенденциях развития высшего медицинского образования в США следует отметить ряд пунктов:

1. Исследовательская деятельность является обязательным и важным компонентом большинства медицинских программ, что обусловлено необходимостью создания новых методов лечения, универсальных и персонализированных лекарственных препаратов [46]. В последнее время данная тенденция наблюдается и в медицинских вузах Российской Федерации, что свидетельствует о современности российской высшей медицинской школы, которая по ряду позиций действует на опережение. Это благоприятно сказывается на привлекательности и конкурентоспособности высшего медицинского образования России на мировом рынке образовательных услуг.

2. В США активно запускаются образовательные программы по «профессиям будущего» — специалисты по выращиванию органов, телехирурги, разработчики медицинских чатботов, геронтоконсультанты, клинические биоинформатики [43]. Российская Федерация также активно включилась в этот процесс, подчас предлагая обучающимся уникальный образовательный продукт.

3. Одной из последних тенденций высшего медицинского образования США являются ускоренные и междисциплинарные программы — подготовка младшего медперсонала, сочетание медицины с такими дисциплинами, как IT, инженерия, социология, гендерные науки. В Российской Федерации также активно представлено данное направление, которое разрабатывается с учетом культурных, социальных, географических, профессиональных и других особенностей Российской Федерации.

4. Больше занятий, посвященных коммуникационным навыкам, этике, культурному, этническому и религиозному разнообразию пациентов

[43]. В медицинских вузах Российской Федерации данное направление также не лишено внимания, что отчасти связано со все нарастающим числом иностранных обучающихся.

5. Важной тенденцией в области высшего медицинского образования США является усовершенствование учебных планов, которое включает в себя ряд позиций:

- сокращение часов, отведенных на лекционные занятия, и увеличение времени практических занятий и групповых проектов [31];
- использование практических методик «problem-based learning» (PBL) и «evidence-based medicine» (EBM);
- предоставление студентам обширной клинической практики, возможностей для стажировок [37].

6. Поддержание высокого качества медицинского образования с выраженным порогом входа в систему для студентов (сложные экзамены, высокая стоимость обучения).

7. Интегрированное клиническое образование, в большей степени ориентированное на работу с пациентами, сообществами и хроническими заболеваниями [36].

8. Уделение большего внимания непрерывности медицинского образования с обучением на протяжении всей жизни (концепция Life Long Learning).

Таким образом, медицинское образование в США успешно идет в ногу с вызовами, стоящими перед системой здравоохранения в XXI веке [44]. Для решения современных проблем медицинское образование использует более междисциплинарный и всеобъемлющий подход, уделяя особое внимание здоровью населения, междисциплинарной командной работе и профессиональной подготовке на уровне сообществ.

Интересно отметить тенденции развития медицинского образования в Китайской Народной Республике (КНР).

#### **Китайская Народная Республика**

В сентябре 2018 года Peking Union Medical College начал пилотную образовательную программу “4+4”, что означает получение немедицинского образования в течение 4 лет с последующим 4-летним обучением клинической медицине. Данная образовательная программа аналогична программе на получение квалификации Medical Doctor (доктор медицины) в США. 8-летняя программа MD может быть скорректирована до 10 лет с целью подготовки “ученых-врачей” со степенью MD и PhD, что аналогично совместным программам MD и PhD в США [42]. Данную тенденцию необходимо учитывать медицинским вузам России, а также государственным органам управления высшим образованием при планировании и разработке государственной политики в сфере образования. Увеличивающееся количество китайских студентов в медицинских вузах Российской Федерации требует внимательного мониторинга ситу-

ации с максимально быстрым реагированием на запросы основных китайских стейкхолдеров.

Аккредитация медицинского образования. В июне 2020 года Working Committee for the Accreditation of Medical Education (Рабочий комитет по аккредитации медицинского образования) Китая был признан Всемирной федерацией медицинского образования (WFME) в качестве аккредитующего органа, что означает, что профессиональная аккредитация клинической медицины с китайской спецификой эквивалентна международной аккредитации. Это означает, что после окончания китайского медицинского вуза выпускник имеет признанный диплом на международном уровне. Таким образом, Китай будет привлекать большую часть абитуриентов, в том числе иностранных, из Азиатско-Тихоокеанского региона [47]. Это, в частности, те студенты, которые не доедут на обучение в Россию. Это ставит новые вызовы перед медицинскими вузами Российской Федерации, связанные в том числе с получением международной аккредитации, что позволит сохранить конкурентоспособность российских медицинских вузов на мировом образовательном рынке.

4,6% вузов Китая внедрили проблемно-ориентированное обучение, а 15,7% вузов приняли дисциплинарно-интегрированные учебные планы. Осуществлен сдвиг учебных программ с предметно-ориентированных на программы, ориентированные на системы органов и обучение в малых группах [25].

Данные реформы в образовании свидетельствует о том, что китайские медицинские вузы уделяют больше внимания практическим навыкам и интегрированию различных дисциплин в обучении. Это позволяет выпускникам быть лучшими специалистами в медицинской сфере, умеющими решать сложные практические проблемы [40]. Медицинским вузам Российской Федерации следует также обратить внимание на этот сдвиг и пересмотреть существующие методы обучения, чтобы быть наравне с лучшими медицинскими вузами мира.

**Заключение.** Резюмируя мировые тенденции в сфере медицинского образования, можно отметить, что высшее медицинское образование подобно живому организму, который непрерывно развивается, трансформируется и изменяется. Необходимо быть в курсе глобальных тенденций в области медицинского образования, что позволит сравнить ситуацию с положением дел в области высшего медицинского образования Российской Федерации и принимать необходимые меры в случае необходимости [26].

В статье представлен обзор трендов в области медицинского образования США, Китая и стран Европы (Франция, Великобритания), который должен регулярно обновляться и учитываться при планировании государственной политики в области образования в Российской Федерации. Лучшие практики следует внедрять в нашу систему

образования. Однако необходима адаптация внедряемых подходов с учетом исторического, культурного, социального, географического, политического и других реалий Российской Федерации. Все это будет способствовать поддержанию и развитию конкурентоспособности высшего медицинского образования Российской Федерации на мировом рынке образовательных услуг, а также улучшению качества подготовки российских врачей и качества медицинской помощи в стране.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kane L, Schubsky B, Locke T. et al. International Physician Compensation Report 2021: Do US Doctors Have It Better? August 20, 2021. <https://www.medscape.com/slideshow/2021-international-compensation-report-6014239#2>
2. Doctor / Physician Average Salaries in China. [http://www.salaryexplorer.com/salary-survey.php?loc=44&loc\\_type=1&job=13&jobtype=2](http://www.salaryexplorer.com/salary-survey.php?loc=44&loc_type=1&job=13&jobtype=2)
3. Итоги федерального статистического наблюдения в сфере оплаты труда отдельных категорий работников социальной сферы и науки за январь-июнь 2022 года. Федеральная служба государственной статистики. [Itogi federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya v sfere oplaty truda ot del'nykh kategorij rabotnikov social'noj sfery i nauki za yanvar'-iyun' 2022 goda [Results of federal statistical observation in the field of remuneration of certain categories of workers in the social sphere and science for January-June 2022]. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki [Federal State Statistics Service]. (In Russ.). [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/itog-monitor\\_02-22.htm](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/itog-monitor_02-22.htm)
4. O'Brien BC, Forrest K, Wijnen&Meijer M, Cate O. A Global View of Structures and Trends in Medical Education. Understanding Medical Education: Evidence, Theory, and Practice, Third Edition. John Wiley & Sons Ltd: 2019; 268 p. <https://medicine.uq.edu.au/files/42124/OBRIEN%20et%20al%20A%20Global%20View%20of%20Structures%20and%20Trends%20in%20Medical%20Education%202019.pdf>
5. Jonker G, Manders LA, Marty AP et al. Variations in assessment and certification in postgraduate anaesthesia training: a European survey. *British Journal of Anaesthesia*. 2017; 119(5): 1009–1014. DOI: 10.1093/bja/aex196
6. Weller JM, Sullivan M, Boland J. Does variable training lead to variable care? *British Journal of Anaesthesia*. 2017; 119(5): 866–869. DOI: 10.1093/bja/aex265.
7. Carraccio C, Englander R, Van Melle E. et al. Advancing competency-based medical education: a charter for clinician-educators. *Academic Medicine*. 2016; 91(5): 645–9. DOI: 10.1097/ACM.0000000000001048
8. Kalet A, Zabar S, Szyld D et al. A simulated "NightonCall" to assess and address the readiness-for-internship of transitioning medical students. *Advances in Simulation*. 2017; 2(13): 1–9. DOI: 10.1186/s41077-017-0046-1
9. Aagaard EM, Abaza M. The residency application process — burden and consequences. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374(4): 303–305. DOI: 10.1056/nejmp1510394
10. Ten Cate O, Mann K, McCrorie P et al. Faculty development through international exchange: the IMEX initiative. *Medical Teacher*. 2014; 36(7): 591–595. DOI: 10.3109/0142159x.2014.899685
11. Karle H. Global standards in medical education — an instrument in quality improvement. *Medical Education*. 2002; 36(7): 604–605. DOI: 10.1046/j.1365-2923.2002.01221\_2.x
12. Stammen LA, Stalmeijer RE, Paternotte E et al. Training physicians to provide high-value, cost-conscious care: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*. 2015; 314(22): 2384–2400. DOI: 10.1001/jama.2015.16353
13. Амлаев К.Р., Шикина И.Б., Койчуева С.М., Хрипунова А.А. Профессиональная ориентация и востребованность услуг по трудоустройству выпускников медицинских и многопрофильных образовательных организаций высшего образования. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. — 2020. — 66(3). — 10. [Amlaev K.R., Shikina I.B., Kojchueva S.M., Hripunova A.A. Professional'naya orientaciya i vostrebovannost' uslug po trudoustrojstvu vypusknikov medicinskih i mnogoprofil'nyh obrazovatel'nyh organizacij vysshego obrazovaniya. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Occupational orientation and demand for employment services among graduates of medical and multidisciplinary institutions of higher education]. *Social'nye aspekty zdorov'a naseleniya [Social aspects of population health]*. 2020; 66(3):10 (In Russ.)). Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1171/30/lang.ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-3-10
14. Насекина С.Н., Гришенина Ю.А., Кечина Э.А. Проблема востребованности воспитательной работы в высшей школе (из опыта работы РязГМУ) // Проблемы современного образования. — 2020. — № 5. — С. 189–201. [Nasekina S.N., Grishenina Yu.A., Kechina E.A. Problema vostrebovannosti vospitatel'noj raboty v vysshej shkole (iz opyta raboty RyazGMU) [Issue of demand of educational work at the higher school (on the experience of RYAZGMU)]. *Problemy sovremennogo obrazovaniya [Issues of contemporary education]*. 2020; 5: 189–201. (In Russ.). DOI: 10.31862/2218-8711-2020-5-189-201.
15. Lingard L. Rethinking competence in the context of teamwork. In: *The Question of Competence: Reconsidering Medical Education in the Twenty-First Century* (ed. B.D. Hodges and L. Leingard). Ithaca, NY: Cornell University Press. 2012. 42–70.
16. Cruess SR, Cruess RL, Steinert Y. Entitlement in medical education: an ongoing discourse. *Canadian Medical Education Journal*. 2016; 7(2): e142–e143. DOI: 10.36834/cmej.36892
17. General Medical Council. The state of medical education and practice in the UK. The workforce report 2022. <https://www.gmc-uk.org/about/what-we-do-and-why/data-and-research/the-state-of-medical-education-and-practice-in-the-uk/workforce-report-2022>
18. Dyer C. Doctor who passed confidential PLAB questions to students is struck off. *BMJ*. 2023; 380:125. DOI: 10.1136/bmj.p125. PMID: 36649962

19. General Medical Council. The state of medical education and practice in the UK. The workforce report 2021. <https://www.gmc-uk.org/about/what-we-do-and-why/data-and-research/the-state-of-medical-education-and-practice-in-the-uk>
20. Allawi L, Ali S, Hassan F, Sohrabi F. UKMLA: American dream or nightmare? *Med Teach*. 2016; 38(3): 320. DOI: 10.3109/0142159X.2015.1105948
21. Official website of the Government of France. Priority Policies. <https://www.gouvernement.fr/politiques-prioritaires>
22. Thompson H. How does France's doctor shortage compare to other countries? *The Connexion*. English language media Sarl. 2023; 126 p.
23. Millet L, Ross E. What Are the Challenges Ahead for the French Healthcare System? Institut Montaigne, 2023. <https://www.institutmontaigne.org/en/expressions/what-are-challenges-ahead-french-healthcare-system>
24. Millet L, Ross E. What to Expect for French Healthcare in 2022. Institut Montaigne, 2022. <https://www.institutmontaigne.org/en/expressions/what-expect-french-healthcare-2022>
25. Wang W. Medical education in China: progress in the past 70 years and a vision for the future. *BMC Med Educ*. 2021; 21: 453. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12909-021-02875-6>
26. The World health report 2000: health systems: improving performance. <https://www.who.int/publications/item/924156198X>
27. Dornan T, Littlewood S, Margolis SA, et al. How can experience in clinical and community settings contribute to early medical education? A BEME systematic review. *Med Teach*. 2006; 28(1): 3–18. DOI: 10.1080/01421590500410971
28. General Medical Council. Outcomes for graduates: Tomorrow's doctors. 2018. [https://www.gmc-uk.org/-/media/documents/dc11326-outcomes-for-graduates-2018\\_pdf-75040796.pdf](https://www.gmc-uk.org/-/media/documents/dc11326-outcomes-for-graduates-2018_pdf-75040796.pdf)
29. Cerimagic S. Changing medical education curriculum: challenges, preparation and implementation of change. In: Sustainable Ecological Engineering Design for Society, International (SEEDS) Conference; 2018. [https://www.researchgate.net/publication/326682657\\_Changing\\_Medical\\_Education\\_Curriculum\\_Challenges\\_Preparation\\_and\\_Implementation\\_of\\_Change](https://www.researchgate.net/publication/326682657_Changing_Medical_Education_Curriculum_Challenges_Preparation_and_Implementation_of_Change)
30. World Health Organization. Transforming and scaling up health professionals' education and training: World Health Organization guidelines. 2013. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/item/transforming-and-scaling-up-health-professionals%E2%80%99-education-and-training>.
31. Hodges BD, Kuper A. Theory and practice in the design and conduct of graduate medical education. *Acad Med*. 2012; 87(1): 25–33. DOI: 10.1097/ACM.0b013e318238e069
32. Aluttis C, Bishaw T, Frank MW. The workforce for health in a globalized context--global shortages and international migration. *Glob Health Action*. 2014; 7: 23611. DOI: 10.3402/gha.v7.23611
33. Brunn M, Genieys W. Admission into healthcare education in France: Half-baked reform that further complicates the system. *Medical Teacher*. 2023; 45(6): 610–614. DOI: 10.1080/0142159X.2022.2151885
34. Williams DE. The Future of Medical Education: Flipping the Classroom and Education Technology. *Ochsner J*. 2016; 16(1): 14–5.
35. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, et al. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. *Lancet*. 2010; 376(9756): 1923–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61854-5
36. World Federation for Medical Education. Basic medical education WFME global standards for quality improvement: The 2015 revision. <https://wfme.org/download/wfme-global-standards-for-quality-improvement-basic-medical-education/>
37. Duvivier RJ, van Dalen J, Muijtjens AM, et al. The role of deliberate practice in the acquisition of clinical skills. *BMC Med Educ*. 2011; 11: 101. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6920-11-101>
38. Letrillart L, Rigault-Fossier P, Fossier B, et al. Comparison of French training and non-training general practices: a cross-sectional study. *BMC Med Educ*. 2016; 16: 126. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12909-016-0649-6>
39. Nay O, Béjean S, Benamouzig D, et al. Achieving universal health coverage in France: policy reforms and the challenge of inequalities. *The Lancet*. 2016; 387(10034): 2236–2249. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00580-8ff. fhal-01314882f
40. Liu X, Feng J, Liu C, et al. Medical Education Systems in China: Development, Status, and Evaluation. *Acad Med*. 2023; 98(1): 43–49. DOI: 10.1097/ACM.0000000000004919
41. Le Roux E, Mari Muro M, Mognon K, et al. A governmental program to encourage medical students to deliver primary prevention: experiment and evaluation in a French faculty of medicine. *BMC Med Educ*. 2021; 21: 47. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12909-020-02472-z>
42. Zheng JC, Zhang H, Wu B, et al. Medical Education Reform in China: The Shanghai Medical Training Model. *J Grad Med Educ*. 2020; 12(6): 655–660. DOI: 10.4300/JGME-D-20-00069.1
43. Skochelak SE, Stack SJ. Creating the Medical Schools of the Future. *Acad Med*. 2017; 92(1): 16–19. DOI: 10.1097/ACM.0000000000001160. PMID: 27008357
44. Sklar DP, Hemmer PA, Durning SJ. Medical Education and Health Care Delivery: A Call to Better Align Goals and Purposes. *Acad Med*. 2018; 93(3): 384–390. DOI: 10.1097/ACM.0000000000001921. PMID: 28930760
45. World Health Organization. (2011): Transformative scale up of health professional education: an effort to increase the numbers of health professionals and to strengthen their impact on population health. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/70573>
46. Institute for Improving Medical Education. Report of the Ad Hoc Committee of Deans. Educating Doctors to Provide High Quality Medical Care: A Vision for Medical Education in the United States. Washington, DC: Association of American Medical Colleges; 2004. <https://www.yumpu.com/en/document/view/24704909/educating-doctors-to-provide-high-quality-medical-care-aamcs>
47. Zhang Q, Lee L, Gruppen LD, Ba D. Medical education: changes and perspectives. *Med Teach*. 2013; 35(8): 621–7. DOI: 10.3109/0142159X.2013.789495

## **ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Том 16, выпуск 5, 2023**

*Научно-практический журнал*

В авторской редакции

Обложка художника С.Ф.Сафаровой  
Верстка А.Н.Бохон

Формат 60x84  $\frac{1}{8}$  (A4). Дата выхода 11.10.2023

Усл.печ.л. 16,04. Тираж 300 экз. Заказ 22-63

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен в редакции журнала ООО ММЦ «Современная клиническая медицина»,  
420043, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Вишневского, 57-83  
и напечатан в типографии Orange-K,  
420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Галактионова, 14

## **THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE**

**Volume 16, issue 5, 2023**

*Scientific-practical journal*

Edited by authors

Cover's designer – С.F.Safarova.  
Page make-up – А.N.Bokhon.

Format 60x84  $\frac{1}{8}$  (A4). Release date 11.10.2023

Conventional printer's sheet 16,04. Circulation – 300 copies. Order 22-63

Free price

Original make-up page is made by Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd,  
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57-83  
and printed by the printing house Orange-K,  
420015, Republic of Tatarstan, Kazan, Galaktionova str., 14

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей, научных работников, на специализированных конференциях и выставках в России, ближнем и дальнем зарубежье.

Электронная версия журнала, состав редакционной коллегии и редакционного совета, а также правила для авторов и рецензентов размещены в свободном доступе на сайтах:  
[www.vskmjournal.org](http://www.vskmjournal.org), [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru), [e-library.ru](http://e-library.ru), [cyberleninka.ru](http://cyberleninka.ru),  
[twitter.com/vskmjournal](https://twitter.com/vskmjournal)

**Глубокоуважаемый (-ая) коллега!**  
Рецензируемый журнал "**Вестник Современной Клинической Медицины**" издается с 2008 г.  
на русском и английском языках.

Показатель журнала в рейтинге SCIENCE INDEX за 2019 год – **2,039** !  
Место журнала в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» – **33** !

Журнал включен в **Перечень ВАК с 2012 года**. [http://perechen.vak2.ed.gov.ru/edition\\_view/1068](http://perechen.vak2.ed.gov.ru/edition_view/1068)  
Журнал включен в SCOPUS с апреля 2021 года. [https://www.elsevier.com/locate/scopus/](https://www.elsevier.com/locate/scopus)  
[Список российских журналов, индексируемых в Scopus \(скачать в формате xls, обновлён - июнь 2021 г.\)](#)

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ):

**Импакт-фактор РИНЦ (двухлетний) = 0,728** (по состоянию на 01.02. 2023 г.)

**Импакт-фактор РИНЦ (пятилетний) = 0,540** (по состоянию на 01.07. 2021 г.)

[http://elibrary.ru/title\\_profile.asp?id=27925](http://elibrary.ru/title_profile.asp?id=27925)

В журнале «**Вестник Современной Клинической Медицины**» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера по научному направлению:

**14.00.00 Медицинские науки:**

При тщательном соблюдении всех Правил для авторов – срок публикации 2 месяца.  
**ВАЖНО!** – Предоставляйте статьи, оформленные согласно **ПРАВИЛАМ ДЛЯ АВТОРОВ**:  
<http://vskmjournals.org/ru/pravila.html>

Редакция журнала проводит рецензирование статей.

**ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ** журнала – <http://www.vskmjournals.org>

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство – ПИ № ФС77-53842.

Журнал зарегистрирован в Centre International de l'ISSN: ISSN – **2071-0240 (Print);**

**ISSN – 2079-553X (On line)**

Журнал представлен в международных базах данных: **Ulrich's Periodical Directory (США),** (Ulrich's, <http://ulrichsweb.com>), БД **CABI. (Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases (Online)** **CAB Abstracts (Commonwealth Agricultural Bureaux) Global Health), SCOPUS.**

Журнал подготовлен для регистрации в **Web of Science** и **PubMed**.

Статьям присваивается **DOI (digital object identifier)** – цифровой идентификатор объекта.

DOI принят в англоязычной научной среде для обмена данными между учёными.

**DOI журнала (префикс): 10.20969/VSKM.**

Полные тексты статей журнала размещены на сайте:

<http://vskmjournals.org/ru/vypuski-zhurnala.html>

**Редакция благодарит постоянных авторов журнала «Вестник Современной Клинической Медицины» и приглашает авторов и рекламодателей к сотрудничеству!**

**Перечень одновременно направляемых в редакцию документов в электронном виде:**

1. Статья, оформленная в текстовом редакторе Word строго по всем Правилам Журнала «**Вестник Современной Клинической Медицины**».

Все остальные документы, оформленные в соответствии с правилами журнала, могут быть представлены в виде сканированных копий или фото.

2. Направление от учреждения, в котором выполнена работа и/или

3. Сопроводительное письмо.

4. Экспертное заключение (при необходимости).

5. Квитанция об оплате.

6. Копию документа, подтверждающего статус очного аспиранта (при необходимости).

7. Справка о том, что статья проверена в системе Антиплагиат.

**Редколлегия журнала.**