

www.vskmjournal.org

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (On line)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 15, выпуск 5 2022

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» – **28** !

Журнал включен в **Перечень ВАК с 2012 года**. 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) = 0,679 (по состоянию на 01.07. 2021 г.)

Импакт-фактор РИНЦ (пятилетний) = 0,540 (по состоянию на 01.07. 2021 г.)

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 CABL (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.

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

Импакт-фактор РИНЦ 2020 = 0,679

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 77-41624 от 11.08.2010 г.
Перерегистрирован 26.04.2013 г.
Свидетельство ПИ № ФС 77-53842

Языки русский и английский

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

Адрес редакции:

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

Доступен на сайтах:

web: <http://www.vskmjourn.org>; www.kazangmu.ru;
www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjourn>

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)

Хайруллина Алина Ильдаровна,
тел. +44-7867-771-796,
e-mail: alina.khayrullina@gmail.com

Редколлегия журнала

может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2022
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2022

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 15, выпуск 5 2022

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;
ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664;
Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 16**

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой физиотерапии 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;
ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 25**
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: agalayvich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324;
H-index (RSCI) = 43; H-index (SCOPUS) = 14

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;
RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 22; H-index (SCOPUS) = 21**

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 бронходилаторам и четвертый – по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (Рим, **Италия**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 43;**
H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 51

Ответственный секретарь

Ким Зульфия Фаридовна, зам. главного врача по медицинской части ГАУЗ ГКБ №7, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Казанского ГМУ МЗ РФ, главный внештатный специалист-кардиолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ (Казань, **Россия**), e-mail: redaktor.kim@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; **h-index (РИНЦ, RSCI) = 8; 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;
RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 35**

Амиров Наиль Хабибуллович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (Казань, **Россия**), e-mail: amirovnl@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; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 15**

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;
ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684;
H-index (РИНЦ) = 34

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: mend@tbit.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 (SCHOLAR.GOOGLE) = 9**

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 31**

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; 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: mugrumov@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; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index (RSCI) = 18**

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; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index (RSCI) = 23**

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 (Казань, **Россия**), e-mail: ksma.rf@tatar.ru; **H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 15**

Иностранные члены редколлегии

Адоल्фо Балойра, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (Понтеведра, **Испания**), e-mail: adolfo.baloiira.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 техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (Бишкек, **Кыргызстан**), e-mail: 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) = 5**

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (Страсбург, **Франция**), e-mail: 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; **H-index (SCOPUS) = 16**

Маджид Сади́г, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (Берлингтон, штат Коннектикут, **США**), e-mail: 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; 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; RSCI Author ID: 392426; **H-index (RSCI) = 13**

Тилли Тансей, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (Лондон, **Великобритания**), e-mail: 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: vysockil@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; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 3**

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; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index (RSCI) = 10**

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index (RSCI) = 14**

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; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; РИНЦ SPIN-код: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index (RSCI) = 21**

Жилев 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; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index (RSCI) = 8**

Загидуллин Шамиль Зарифович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (Уфа, **Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index (RSCI) = 14**

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; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index (RSCI) = 36; 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; 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; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index (RSCI) = 9**

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; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index (RSCI) = 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; RSCI Author ID: 527686; **H-index (RSCI) = 9**

Соловьев Андрей Горгоньевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (Архангельск, **Россия**), заслуженный работник высшей школы РФ, e-mail: 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) = 34; H-index (SCOPUS) = 4; E-library Author ID: 635504**

Доступен на сайтах: web: <http://www.vskmjournals.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjournals>

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 2020 = 0,679

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 77-41624 of 11.08.2010
Reregistered 26.04.2013
Certificate ПИ № ФС 77-53842

The languages: russian and english

Subscription index of the journal
in the «Pressa Rossii» 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: vskmjourn@gmail.com

Available on the websites:

web: <http://www.vskmjournal.org>;
www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru;
www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjournal>

Marketing department

Contact person –

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

Computer support and web version:

Chief Rustem I. Shaymurov,
тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

International department

Translation department
(English, German)
Alina Khayrullina

тел. +44-7867-771-796,
e-mail: alina.khayrullina@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, 2022
© Kazan SMU, 2022

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 15, issue 5 2022

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of policlinical 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; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 16**

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; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 25**

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 Privoljsky Federal District (Kazan, **Russia**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 43; H-index (SCOPUS) = 14**

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; RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 22; H-index (SCOPUS) = 21**

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; **H-index (SCOPUS) = 43; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 51**

Responsible Secretary

Kim Zulfiya F., C.Med.Sci., Deputy Chief Physician for Medical Affairs, State Clinical Hospital No. 7, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, Chief Freelance Cardiologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan (Kazan, **Russia**), e-mail: redartor.kim@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; **h-index (RSCI, RSCI)= 8; h-index (SCOPUS)= 5**

Editorial Board Members

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; ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; **H-index (RSCI) = 35**

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: amirovn@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; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 15**

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; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN ПИИЛ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (ПИИЛ, RSCI) = 34**

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: mend@tbit.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 (SCHOLAR.GOOGLE) = 9**

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (Moscow, **Russia**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index** (RSCI) = **31**

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; 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; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN ПИИЛ: 4570-6612; **H-index** (ПИИЛ, 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; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **18**

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@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**

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: kasma.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **15**

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; **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; 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) = **5**

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; **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; **H-index** (SCOPUS) = **16**

Majid Sadigh, Prof., University of Vermont (Burlington), Danbury Hospital (Burlington, Connecticut, **USA**), e-mail: 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; 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; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **13**

Tilly Tansey, 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.tansey@gmul.ac.uk; e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

František Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, London, Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (Prague, **Czech Republic**), e-mail: vykocil@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; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **3**

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; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **10**

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; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (ПИИЛ) = **14**

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; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600, ПИИЛ SPIN-code: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **21**

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; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **8**

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; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **14**

Mamedov Mehman 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; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **36**; **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; 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 IPSD and PRD of NSMU (Novosibirsk, **Russia**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **9**

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

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; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **9**

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; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **34**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; E-library AuthorID: 635504

Available on the websites: web: <http://www.vskmjournals.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; 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

Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID – 19 у работников медицинских организаций Республики Башкортостан и возмещение вреда пострадавшим

Бакиров А.Б. (Россия, Уфа),
Валеева Э.Т. (Россия, Уфа),
Шайхлисламова Э.Р. (Россия, Уфа),
Латыпов М.М. (Россия, Уфа),
Галимова Р.Р. (Россия, Уфа),
Газизова Н.Р. (Россия, Уфа),
Галиуллина Д.М. (Россия, Уфа),
Миронова Г.Р. (Россия, Уфа)..... 7-15

Опыт применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у пациентов, находящихся на гемодиализе, с вирусной инфекцией гепатита С

Галеева Н.В. (Россия, Казань),
Подряднова Т.В. (Россия, Казань),
Мамедова А.Х. (Россия, Казань),
Нафеева Д.Н. (Россия, Казань) 16-21

Влияние гепатопротекторов на состояние печени у больных, перенесших COVID-19

Даминова Л.Т. (Узбекистан, Ташкент),
Адылова Д.Ш. (Узбекистан, Ташкент)..... 22-26

Медико-социальные характеристики пациентов гериатрического профиля в медицинских организациях Монголии

Дашлхундэв С. (Россия, Москва),
Шулаев А.В. (Россия, Казань),
Коновалов О.Е. (Россия, Москва) 27-31

Распространенность диагноза «ожирение» среди сотрудников правоохранительных органов

Ишкинеев Ф.И. (Россия, Казань),
Ишкинеева Ф.Ф. (Россия, Казань),
Савельева Ж.В. (Россия, Казань),
Хусаинова Л.К. (Россия, Казань)..... 32-37

Факторы риска развития пародонтита у пациентов в постковидный период

Кулигин А.В. (Россия, Саратов),
Казакова Л.Н. (Россия, Саратов),
Едиханова К.И. (Россия, Саратов),
Терещук О.С. (Россия, Саратов),
Егорова А.В. (Россия, Саратов),
Махонова Е.В. (Россия, Саратов)..... 38-43

Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка.

Результаты проспективного исследования в Горной Шории

Мулерова Т.А. (Россия, Кемерово),
Морзובה Н.И. (Россия, Кемерово),
Баздырев Е.Д. (Россия, Кемерово),
Цыганкова Д.П. (Россия, Кемерово),
Агиенко А.С. (Россия, Кемерово),
Индукаева Е.В. (Россия, Кемерово),
Нахратова О.В. (Россия, Кемерово)..... 44-51

К вопросу об оценке состояния пародонта в области несъемных конструкций с опорой на имплантах изготовленных по технологии CAD/CAM

Никитина Л.И. (Россия, Чебоксары),
Мухамеджанова Л.Р. (Россия, Чебоксары),
Егоров М.А. (Россия, Чебоксары),
Громова А.С. (Россия, Чебоксары) 52-57

Оценка проприоцептивной функции у пациентов после восстановления передней крестообразной связки

Романов Д.А. (Россия, Москва),
Гаркави А.В. (Россия, Москва),
Дрогин А.Р. (Россия, Москва),
Шишова А.А. (Россия, Москва),
Кнеллер Л.О. (Россия, Москва),
Молчанов И.С. (Россия, Москва) 58-65

Эффективность внутривенного введения железа (III) гидроксид сахарозного комплекса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и дефицитом железа

Смирнова М.П. (Россия, Ярославль),
Чижов П.А. (Россия, Ярославль),
Баранов А.А. (Россия, Ярославль) 66-72

Компьютерное моделирование влияния атеросклеротического процесса во внутренней сонной артерии на гемодинамику брахиоцефальных артерий и виллизиева круга

Цветкова Н.В. (Россия, Псков),
Случанко Е.И. (Россия, Псков)..... 73-80

МСКТ диагностика остеомиелита верхней челюсти, у пациентов перенесших COVID-19

Юнусова Л.Р. (Узбекистан, Ташкент),
Икрамов Г.О. (Узбекистан, Ташкент),
Халманов Б.А. (Узбекистан, Ташкент),
Сувонов К.Ж. (Узбекистан, Ташкент) 81-85

Прогностическое значение генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне

Яковлев А.В. (Россия, Новосибирск),
Тепляков А.Т. (Россия, Томск),
Маянская С.Д. (Россия, Казань),
Гракова Е.В. (Россия, Томск),
Шилов С.Н. (Россия, Новосибирск),
Копьева К.В. (Россия, Томск),
Ефремов И.В. (Россия, Новосибирск) 86-92

ОБЗОРЫ

Отдаленные результаты тонзиллэктомии у детей

Бойко Н.В. (Россия, Ростов-на-Дону),
Стагниева И.В. (Россия, Ростов-на-Дону),
Ким А.С. (Россия, Ростов-на-Дону),
Гукасян Е.Л. (Россия, Ростов-на-Дону),
Затуливетрова Д.О. (Россия, Ростов-на-Дону),
Статешная П.А. (Россия, Ростов-на-Дону) 93-99

Репродуктивное здоровье населения России как ключевой фактор демографической динамики

Кадыров З.А. (Россия, Москва),
Фаниев М.В. (Россия, Москва),
Прокопьев Я.В. (Россия, Казань),
Фаустова К.В. (Россия, Казань),
Северюков Ф.А. (Россия, Нижний Новгород),
Водолажский Д.И. (Россия, Симферополь),
Крупин В.Н. (Россия, Нижний Новгород) 100-106

Лекрастные поражения печени - современный взгляд на актуальную проблему

Молоствова А.Ф. (Россия, Казань),
Хабирова Г.И. (Россия, Казань),
Харисова Ю.И. (Россия, Казань),
Салимова Л.М. (Россия, Казань) 107-115

Клинические исходы COVID-19 среди лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека

Овсянников Н.В. (Россия, Омск),
Билевич О.А. (Россия, Омск),
Пьянникова В.А. (Россия, Омск) 116-121

ОБМЕН ОПЫТОМ

Оценка рисков тяжелого течения COVID-19 и случаи нерационального назначения лекарственных препаратов

Черешнева Н.Д. (Россия, Йошкар-Ола)..... 122-128

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Применение нечеткой математики для управления медико-социальными решениями в период пандемии

Ляпин В.А. (Россия, Омск),
Маренко В.А. (Россия, Новосибирск),
Нестерова К.И. (Россия, Новосибирск),
Нестерова А.А. (Россия, Москва),
Миракян Р.Г. (Россия, Москва),
Елохова Ю.А. (Россия, Омск)..... 129-136

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Features of the course of the new coronavirus infection COVID – 19 among employees of medical organizations of the Republic of Bashkortostan and compensation for damage to victims

Bakirov AB (Russia, Ufa),
Valeeva ET (Russia, Ufa),
Shaikhislamova ER (Russia, Ufa),
Latypov MM (Russia, Ufa),
Galimova RR (Russia, Ufa),
Gazizova NR (Russia, Ufa),
Galiullina DM (Russia, Ufa),
Mironova GR (Russia, Ufa) 7-15

Effectiveness of dasabuvir / ombitasvir / paritaprevir / ritonavir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection

Galeeva NV (Russia, Kazan),
Podryadnova TV (Russia, Kazan),
Mamedova AH (Russia, Kazan),
Nafeeva DN (Russia, Kazan) 16-21

The effect of hepatoprotectors on the state of the liver in post covid-19 patients

Daminova LT (Uzbekistan, Tashkent),
Adilova DSh (Uzbekistan, Tashkent) 22-26

Medical and social characteristics of geriatric patients in medical organizations of Mongolia

Dashhundev S (Russia, Moscow),
Shulaev AV (Russia, Moscow),
Konovlov OE (Russia, Moscow) 27-31

Prevalence of the diagnosis of «obesity» among law enforcement officers

Ishkineev FI (Russia, Kazan),
Ishkineeva FF (Russia, Kazan),
Saveleva ZV (Russia, Kazan),
Khusainova LK (Russia, Kazan) 32-37

Risk factors development of periodontitis in patients in the postcovid period

Kazakova LN (Russia, Saratov),
Kuligin AV (Russia, Saratov),
Edikhanova KI (Russia, Saratov),
Tereshchuk OS (Russia, Saratov),
Egorova AV (Russia, Saratov),
Mahonova EV (Russia, Saratov) 38-43

Clinical and genetic aspects of regress of left ventricular myocardial hypertrophy

Mulerova TA (Russia, Kemerovo),
Morozova NI (Russia, Kemerovo),
Bazdyrev ED (Russia, Kemerovo),
Tsygankova DP (Russia, Kemerovo),
Agienko AS (Russia, Kemerovo),
Indukaeva EV (Russia, Kemerovo),
Nahratova OV (Russia, Kemerovo) 44-51

To the question about evaluation of the state of periodontal tissues in the area of fixed implant-supported prostheses made by cad/cam technology

Nikitina LI (Russia, Cheboksary),
Mukchamedzhanova LR (Russia, Cheboksary),
Egorov MA (Russia, Cheboksary),
Gromova AS (Russia, Cheboksary) 52-57

Assessing of proprioceptive function in patients after the anterior cruciate ligament repair

Romanov DA (Russia, Moscow),
Garkavi AV (Russia, Moscow),
Drogin AR (Russia, Moscow),
Shishova AA (Russia, Moscow),
Kneller LO (Russia, Moscow),
Molchanov IS (Russia, Moscow) 58-65

Effectiveness of intravenous administration of iron (III) sucrose complex hydroxide in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency

Smirnova MP (Russia, Yaroslavl),
Chizhov PA (Russia, Yaroslavl),
Baranov AA (Russia, Yaroslavl) 66-72

Computer simulation of atherosclerotic process influence in the internal carotid artery on the hemodynamics of brachiocephal arteries and the circle of willisian

Tsvetkova NV (Russia, Pskov),
Sluchanko EI (Russia, Pskov) 73-80

MSCT of osteomyelitis of the upper jaw in patients who had COVID-19

Yunusova LT (Uzbekistan, Tashkent),
Ikramov GO (Uzbekistan, Tashkent),
Khalmanov BA (Uzbekistan, Tashkent),
Suvonov KJ (Uzbekistan, Tashkent) 81-85

Prognostic value of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction associated with obstructive sleep apnea syndrome

Yakovlev AV (Russia, Novosibirsk),
Tepliyakov AT (Russia, Tomsk),
Mayanskaya SD (Russia, Kazan),
Grakova EV (Russia, Tomsk),
Shilov SN (Russia, Novosibirsk),
Kopyeva KV (Russia, Tomsk),
Efremov IA (Russia, Novosibirsk) 86-92

REVIEWS

Long-term impacts of tonsillectomy in children

Boiko NV (Russia, Rostov-on-Don),
Stagnieva IV (Russia, Rostov-on-Don),
Kim AS (Russia, Rostov-on-Don),
Gukasyan EL (Russia, Rostov-on-Don),
Zatulivetrova DO (Russia, Rostov-on-Don),
Statshnaya DA (Russia, Rostov-on-Don) 93-99

Reproductive health of the Russian population as a key factor of demographic dynamics

Kadyrov ZA (Russia, Moscow),
Faniev MV (Russia, Moscow),
Prokopiev YV (Russia, Kazan),
Faustova KV (Russia, Kazan),
Sevryukov FA (Russia, Nizhny Novgorod),
Vodolazhsky DI (Russia, Simferopol),
Krupin VN (Russia, Rostov-on-Don) 100-106

Drug-induced liver injury - modern view on the correct problem

Molostova AF (Russia, Kazan),
Khabirova GI (Russia, Kazan),
Kharisova YI (Russia, Kazan),
Salimova LM (Russia, Kazan) 107-115

Clinical outcomes of COVID-19 in people living with HIV

Ovsyannikov NV (Russia, Omsk),
Bilevich OA (Russia, Omsk),
Pyannikova VA (Russia, Omsk) 116-121

EXPERIENCE EXCHANGE

Risk assessment of the severe course of COVID-19 and cases of irrational prescribing of medications

Chereshneva ND (Russia, Yoshkar-Ola) 122-128

HEALTHCARE ORGANIZATION

Application of fuzzy mathematics to manage medical and social decisions during a pandemic

Lyapin VA (Russia, Omsk),
Marenko VA (Russia, Novosibirsk),
Nesterova KI (Russia, Omsk),
Nesterova AA (Russia, Moscow),
Mirakyan RG (Russia, Moscow),
Yelokhova YuA (Russia, Omsk) 129-136

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН И ВОЗМЕЩЕНИЕ ВРЕДА ПОСТРАДАВШИМ

БАКИРОВ АХАТ БАРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3510-2595, Author ID: 124541, SPIN-код: 4024-3660; докт. мед. наук, профессор, академик Академии наук Республики Башкортостан, директор ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина 94, e-mail: fbun@uniimtech.ru

ВАЛЕЕВА ЭЛЬВИРА ТИМЕРЬЯНОВНА, ORCID ID: 000-0002-9146-5625, Author ID: 158750, SPIN-код: 6778-8590; докт. мед. наук, главный научный сотрудник отдела медицины труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина 94, e-mail: oozr@mail.ru

ШАЙХЛИСЛАМОВА ЭЛЬМИРА РАДИКОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6127-7703, Author ID: 538386, SPIN-код: 1041-3862; канд. мед. наук, заместитель директора по научной и организационно-методической работе ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина 94, e-mail: shajkh.ehlmira@yandex.ru

ЛАТЫПОВ МАРАТ МУКМИНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7762-1310, Author ID: 591979; канд. экон. наук, управляющий региональным отделением Фонда социального страхования Российской Федерации по Республике Башкортостан, 450103, Россия, Уфа, ул. Сочинская 15, e-mail: info@ro2.fss.ru

ГАЛИМОВА РАСИМА РАСИХОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4658-545X, Author ID: 294139, SPIN-код: 6388-0203; канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела медицины труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина 94, e-mail: oozr@mail.ru

ГАЗИЗОВА НАИЛЯ РИФОВНА, ORCID ID: 0000-0001-7831-4702, Author ID: 904835, SPIN-код: 1007-3366; заместитель главного врача клиники по медицинской части ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина 94, e-mail: nelli.ga012@gmail.com

ГАЛИУЛЛИНА ДИНАРА МАРАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6659-3983, Author ID: 964166, SPIN-код: 8669-3512; заведующая терапевтического профпатологического отделения клиники ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина 94, e-mail: dinara.galiullina.81@mail.ru

МИРОНОВА ГУЛЬНАРА РАФАЭЛВНА, ORCID ID: 0000-0002-9873-7611, заведующая консультативно-поликлиническим отделением клиники ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Россия, Уфа, ул. Степана Кувыкина 94, e-mail: gulnara3083@gmail.com

Реферат. Введение. Заболеваемость и смертность медицинских работников от COVID – 19 в процессе производственной деятельности остается одной из серьезнейших проблем здравоохранения и, в частности медицины труда, так как является причиной потери квалифицированных кадров. **Цель исследования** – изучить особенности заболеваемости и смертности работников медицинских организаций Республики Башкортостан, а также объем единовременных страховых выплат вследствие инфицирования коронавирусной инфекцией. **Материал и методы.** Применен ретроспективный анализ 46 летальных случаев работников медицинских организаций с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции за 2020 год и 9 месяцев 2021 года по данным Управления Роспотребнадзора по Республике Башкортостан. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 10.0. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что большинство заболевших COVID – 19 работников медицинских организаций поздно обращались за медицинской помощью и поступали в стационар уже в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. Клинико-лабораторные, инструментальные исследования выявили значительную выраженность вирусно-инфекционного процесса с явлениями гиперкоагуляции, нарушениями функции практически всех органов и систем. Причиной смерти всех работников явилась идентифицированная лабораторными методами исследования новая коронавирусная инфекция COVID – 19 с тяжелой легочной патологией, полиорганной недостаточностью. **Выводы.** Основными особенностями COVID – 19 у работников медицинских организаций, приведших к летальному исходу, явилось крайне тяжелое, прогрессирующее течение с нарушением функции всех органов и систем при позднем обращении за медицинской помощью. Потеря квалифицированных кадров на фоне дефицита медицинских работников в условиях пандемии COVID – 19 требует разработки масштабных медико-профилактических, санитарно-гигиенических мероприятий по профилактике заражения инфекционными агентами.

Ключевые слова: работники медицинских организаций, новая коронавирусная инфекция, экспертиза связи заболевания с профессией, острое профессиональное заболевание, смертность.

Для ссылки: Бакиров А.Б., Валеева Э.Т., Шайхлисламова Э.Р., и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID – 19 у работников медицинских организаций Республики Башкортостан и возмещение вреда пострадавшим // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.7-15. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).7-15.

FEATURES OF THE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 AMONG EMPLOYEES OF MEDICAL ORGANIZATIONS OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN AND COMPENSATION FOR DAMAGE TO VICTIMS

BAKIROV AHAT B., ORCID ID: 0000-0003-3510-2595, Author ID: 124541, SPIN-код: 4024-3660; D. Med. Sci., Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Head of the Department of Internal Medicine and Occupational Diseases, Bashkir State Medical University, 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykina Str., 94, e-mail: fbun@uniimtech.ru

VALEEVA ELVIRA T., ORCID ID: 000-0002-9146-5625, Author ID: 158750, SPIN-код: 6778-8590; D. Med. Sci., Chief Researcher of the Department of Occupational Medicine of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Occupational Diseases, Bashkir State Medical University, 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykina Str., 94, e-mail: oozr@mail.ru

SHAIKHLISLAMOVA ELMIRA R., ORCID ID: 0000-0002-6127-7703, Author ID: 538386, SPIN-код: 1041-3862; C. Med. Sci., Deputy Director for Scientific and Organizational and Methodological Work of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Occupational Diseases, Bashkir State Medical University, 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykina Str., 94, e-mail: shajkh.ehlmira@yandex.ru

LATYPOV MARAT M., ORCID ID: 0000-0002-7762-1310, Author ID: 591979; Cand. Economy Sciences, Manager of the Regional Branch of the Social Insurance Fund of the Russian Federation in the Republic of Bashkortostan, 450103, Russia, Ufa, Sochinskaya Str., 15, e-mail: info@ro2.fss.ru

GALIMOVA RASIMA R., ORCID ID: 0000-0002-4658-545X, Author ID: 294139, SPIN-код: 6388-0203; C. Med. Sci., Senior Researcher, Department of Occupational Medicine, Ufa Scientific Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykina Str., 94, e-mail: oozr@mail.ru

GAZIZOVA NAILYA R., ORCID ID: 0000-0001-7831-4702, Author ID: 904835, SPIN-код: 1007-3366; Deputy Chief Physician of the clinic for the medical part, Ufa Scientific Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykina Str., 94, e-mail: nelli.ga012@gmail.com

GALIULLINA DINARA M., ORCID ID: 0000-0002-6659-3983, Author ID: 964166, SPIN-код: 8669-3512; Head of the Therapeutic Occupational Pathology Department, Ufa Scientific Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykina Str., 94, e-mail: dinara.galiullina.81@mail.ru

MIRONOVA GULNARA R., ORCID ID: 0000-0002-9873-7611; Head of the Consultative and Outpatient Clinic Department of the Clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, 450106, Russia, Ufa, Stepan Kuvykina Str., 94, e-mail: gulnara3083@gmail.com

Abstract. Introduction. The morbidity and mortality of medical workers from COVID – 19 in the process of production activity remains one of the most serious problems of healthcare and, in particular, occupational medicine, as it causes the loss of qualified personnel. **Aim.** The purpose of the study is to study the peculiarities of morbidity and mortality of employees of medical organizations of the Republic of Bashkortostan and the volume of lump-sum insurance payments due to infection with a coronavirus infection. **Material and methods.** A retrospective analysis of 46 fatal cases of employees of medical organizations with a confirmed diagnosis of a new coronavirus infection for 2020 and 9 months of 2021 was applied, according to the data of the Rospotrebnadzor Department for the Republic of Bashkortostan. Statistical processing of the material was carried out using the Statistica 10.0 program. Results and discussion. It is shown that the majority of COVID – 19 patients of medical organizations sought medical help late and were admitted to the hospital already in a serious and extremely serious condition. Clinical, laboratory, instrumental studies have revealed a significant severity of the viral-infectious process with hypercoagulation phenomena, impaired function of almost all organs and systems. The cause of death of all employees was a new coronavirus infection COVID – 19 identified by laboratory research methods with severe pulmonary pathology, multiple organ failure. Conclusion. The main features of COVID – 19 in workers of medical organizations that led to death were an extremely severe, progressive course with impaired function of all organs and systems with late access to medical care. The loss of qualified personnel against the backdrop of a shortage of medical workers in the context of the COVID – 19 pandemic requires the development of large-scale medical and preventive measures. sanitary and hygienic measures to prevent infection with infectious agents.

Key words: employees of medical organizations, new coronavirus infection, examination of the connection of the disease with the profession, acute occupational disease, mortality.

For reference: Bakirov AB, Valeeva ET, Shaikhlislamova ER, Latypov MM, Galimova RR, Gazizova NR, Galiullina DM, Mironova GR. Features of the course of the new coronavirus infection COVID – 19 among employees of medical organizations of the Republic of Bashkortostan and compensation for damage to victims. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):7-15. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).7-15.

Введение. Начиная с 2020 г. и по сегодняшний день мир охвачен пандемией одной из самых вирулентных и смертоносных инфекций – COVID – 19 [1]. Несмотря на беспрецедентные меры профилактики, которые принимаются всеми странами, ограничить распространение инфекции удастся на короткий срок, после чего вновь наблюдается взрывной характер заболеваемости. Выявляются все более агрессивные штаммы COVID – 19, против которых ранее применяемые методы лечения и профилактики оказываются бессильны [2,3].

Медицинские работники практически всех специальностей в силу своих должностных обязанностей подвержены профессиональному инфицированию COVID – 19 [4-6].

В многочисленных публикациях авторов показано, что количество заражений коронавирусной инфекцией COVID – 19 в мире носит волнообразный характер, но в целом признаков снижения числа заболевших не наблюдается [7-10]. По последним данным официальной статистики в Российской Федерации ежедневно заражается до 30 тыс. человек,

при этом высока и смертность – более 1 000 человек ежедневно.

По данным зарубежных авторов в числе медицинского персонала, заразившегося COVID – 19 (или SARS-CoV-2), наибольшее число случаев приходится на специалистов, которые первыми оказывают медицинскую помощь заболевшим лицам в случаях, когда инфекция у них еще не подтверждена лабораторными методами исследования [11-14].

Высокому риску инфицирования медицинские работники подвергаются в связи с тем, что, во-первых, по долгу своей службы отказаться от выполнения трудовых обязанностей они не вправе, во-вторых, для них не существует ограничительных мер. Наоборот, именно медицинские работники в наибольшей степени задействованы в очагах с высокой вирусной нагрузкой, при этом нередко им приходится оказывать реанимационные мероприятия пациенту еще до его поступления в лечебное учреждение. В таких условиях, как показывает практика, эффективность защиты органов дыхания медицинскими масками крайне низкая, и, в ряде случаев, может являться одной из причин заболеваемости, а в дальнейшем и смертности медицинского персонала [15-19].

Мировая статистика заболеваемости и смертности специалистов медицинского профиля, особенно работающих в так называемой «красной зоне» – ковид – больницах, также поражает [20].

Так, в Италии за 3 месяца 2020 г. на пике заболеваемости диагностировано более 12 700 инфицированных медицинских работников, при этом почти 130 из них умерли вследствие COVID – 19 [21]. В Великобритании за этот период почти 150 медицинских работников погибли по этой же причине, из них 19,1% – врачи, 42,9% – медицинские сестры и 38,1% – вспомогательный медперсонал [22]. Такая же ситуация среди медицинских работников Мадрида [23].

Показано, что в структуре смертности и заболеваемости медицинских работников от COVID – 19 большой процент приходится на работников выездных бригад скорой медицинской помощи, специалистов участковой службы и поликлиник [24,25].

В письме Федеральной службы по труду и занятости от 10 апреля 2020 года №550-ПР «Об отнесении случаев заражения коронавирусной инфекцией к профессиональным заболеваниям» сказано, что заражение медицинских работников на рабочем месте коронавирусной инфекцией может рассцениваться как профессиональное заболевание и подлежит расследованию в соответствии с порядком, установленным для случаев работы с биологическими вредными факторами. Заболевания, связанные с воздействием инфекционных агентов, включены в п. 3.1 Перечня профессиональных заболеваний, утвержденного приказом Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 № 417н.

Таким образом, представляет значительный интерес изучение условий и факторов профессионального инфицирования COVID – 19 работников медицинских организаций, течение заболевания у которых закончилось летальным исходом. Кроме

того, важным является и изучение особенностей развития и клинических проявлений самого заболевания, приведших к смерти пациента. Именно такой подход позволит научно обосновать комплекс профилактических мероприятий и предотвратить избыточную инфицированность и смертность специалистов медицинского профиля, оказывающих помощь пациентам в условиях пандемии COVID – 19 [26].

Целью данного исследования явилось изучить особенности заболеваемости и смертности работников медицинских организаций Республики Башкортостан (РБ), а также объем единовременных страховых выплат вследствие инфицирования коронавирусом инфекцией.

Материалы и методы. На базе ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» с разрешения биоэтической комиссии ретроспективно изучены случаи острых заболеваний со смертельным исходом по данным Управления Роспотребнадзора по РБ 46-ти работников различных профессиональных групп медицинских организаций с подтвержденным (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при жизни и/или методами аутопсии с проведением ПЦР после наступления летального исхода) диагнозом новой коронавирусной инфекции за 2020 г. и 9 месяцев 2021 г. Протокол исследования № 01-10 от 20.10.2021 г. был одобрен локальным этическим комитетом центра.

Для проведения экспертизы причинно-следственной связи с профессиональной деятельностью SARS-CoV-2 в связи со смертью работников в Центр профпатологии, функции которого приказом Министерства здравоохранения РБ №139-Д от 13.03.2001 г. возложены на ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», медицинскими организациями был представлен следующий пакет документов:

1. Копия СНИЛС;
2. Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда работника при подозрении у него профессионального заболевания (форма №362-1/у-2001 г.);
3. Карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (форма № - 357/У);
4. Копия выписки из медицинской карты амбулаторного больного;
5. Копия результата ПЦР – исследования клинических образцов на коронавирусную инфекцию (COVID – 19);
6. Выписной (посмертный) эпикриз стационарного больного;
7. Копия протокола патологоанатомического вскрытия (форма №013/у).

Описательный статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Проверка распределений на нормальность осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При анализе лабораторных показателей изучались средние величины – М и стандартная ошибка среднего арифметического – m. Для количественных переменных данные

выражали как среднее±ошибка среднего ($M\pm m$). В процессе обсуждения использованы литературные источники из баз данных eLIBRARY.ru, PubMed, GoogleScholar, WebofScience за 2020-2021 годы с целью сопоставления полученных результатов.

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенного анализа установлено, что все 46 работников, в отношении которых проводилась экспертиза связи заболевания SARS-CoV-2 с профессией, трудились в различных медицинских организациях республики, из них женщин – 28 (60,9%), мужчин – 18 (39,1%). По профессиональной деятельности 39,1% являлись врачами (участковые терапевты, врачи скорой медицинской помощи, травматологи, акушеры-гинекологи, рентгенологи, административные работники и др.), 21,7% – медицинскими сестрами, 39,2% – вспомогательным персоналом (лаборанты, санитарки, водители).

Следует отметить, что среди умерших не было медицинских работников, которые бы с самого начала пандемии трудились в ковид – госпиталях. По нашему мнению, чрезвычайные меры профилактики, принимаемые в этих учреждениях, значительно уменьшают вирусную нагрузку, и, по всей вероятности, могут являться одной из причин более благоприятного течения заболевания инфицированных работников ковид-госпиталей.

Средний возраст работников медицинских организаций, умерших вследствие инфицирования SARS-CoV-2, составил $58,1\pm 7,2$ лет, при этом самому молодому из них было 40 лет, а самому старшему – 68 лет. Общий стаж работы составил $34,6\pm 4,8$ года, стаж в профессии – $20,0\pm 3,5$ лет.

По данным карты эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания и санитарно-гигиенической характеристики условий труда у 31 умершего работника подтвержден контакт с одним и более пациентами с положительным ПЦР тестом на SARS-CoV-2 в течение 14 дней до момента начала заболевания, что послужило основанием для установления причинно-следственной связи COVID – 19 с их профессиональной деятельностью. У 15 пациентов при анализе медицинской документации оснований для признания профессионального генеза COVID – 19 не было, у семи пострадавших заражение произошло на рабочем месте от сотрудников и/или родственников, у остальных источник заражения установлен не был.

Изучение анамнеза заболевания у исследуемой группы работников по данным представлен-

ных медицинских документов показало, что 87,3% лиц были направлены на стационарное лечение на 4 – 9 день от начала заболевания, 10,7% – на 10 – 12 день и еще 2,0% – на 11 – 18 день. Следует особо подчеркнуть, что 12,9% пациентов предпринимали попытки самостоятельного лечения в амбулаторных условиях, что привело к значительному утяжелению течения болезни и поступление их в стационар сразу же потребовало направления их в реанимационное отделение. Практически у всех медработников состояние на момент госпитализации оценивалось как средней тяжести, тяжелое и очень тяжелое и лишь в 4-х случаях соответствовало удовлетворительному.

Летальный исход в 100% случаев наступил в условиях реанимационных отделений: у 15,2% пациентов на 5 – 9 день от начала заболевания, что свидетельствовало о крайне тяжелой и агрессивной форме заболевания, у 64,8% – на 10 – 28 день, у 19,7% – на 31 – 46 день. У одного пациента смерть наступила на 61 день от начала заболевания.

При поступлении в стационар 80,4% лиц жаловались на кашель, 78,3% – на резко выраженную слабость. Более половины пациентов (58,7%) беспокоила одышка, 23,9% – заложенность, тяжесть, дискомфорт в грудной клетке, 8,7% – першение в горле, нарушение обоняния и вкуса, тошнота. При осмотре температура тела в пределах $37 – 38^{\circ}\text{C}$ определилась у 43,5% пациентов, $38 – 39^{\circ}\text{C}$ – у 32,6% и $39 – 40^{\circ}\text{C}$ – у 13,0% лиц.

Показатели гематологических, биохимических исследований крови, представленные в таблице 1, свидетельствовали, что средние показатели содержания лейкоцитов при поступлении в стационар превышали физиологическую норму и составили $10,4\pm 6,4\cdot 10^9/\text{л}$ (при этом наименьший показатель составил $2,0\cdot 10^9/\text{л}$, наибольший – $26,76\cdot 10^9/\text{л}$). К моменту смерти среднее содержание лейкоцитов у пациентов составило $17,6\pm 6,9\cdot 10^9/\text{л}$ (от 6,3 до $33,5\cdot 10^9/\text{л}$). Показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при поступлении в среднем составили $27,6\pm 19,6$ мм/ч, на момент смерти – $28,4\pm 19,9$ мм/ч. Изученные показатели подтверждали наличие выраженного воспалительного процесса в организме, причем отмечено значительное нарастание этих изменений к концу жизни. Как по средним показателям, так и по частоте отклонений содержания красных кровяных телец и гемоглобина не было обнаружено существенных изменений.

Таблица 1

Гематологические показатели у медицинских работников ($M\pm m$)

Table 1

Hematological parameters in medical workers ($M\pm m$)

№ п/п	Гематологические показатели, ед. изм.	При поступлении в стационар	На момент летального исхода
1	Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$10,4\pm 6,4$	$17,6\pm 6,9$
2	Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	$4,9\pm 1,1$	$4,4\pm 0,9$
3	Гемоглобин, г/л	$136\pm 17,7$	$132,7\pm 25,07$
4	Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$211,4\pm 68,1$	$200,5\pm 112,2$
5	СОЭ, мм/ч	$27,6\pm 19,6$	$28,4\pm 19,9$

№ п/п	Гематологические показатели, ед. изм.	При поступлении в стационар	На момент летального исхода
6	Общий белок, г/л	66,2±12,3	56,7±12,2
7	С-реактивный белок, мг/л	71,5±67,2	70,4±60,9
8	Альбумин, %	36,8±4,9	35,0±12,0
9	Билирубин, мкмоль/л	11,3±5,0	16,4±13,7
10	Креатинин, мкмоль/л	118,3±112,5	154,4±144,8
11	Мочевина, ммоль/л	8,0±5,0	17,3±12,9

№ п/п	Гематологические показатели, ед. изм.	При поступлении в стационар	На момент летального исхода
12	Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ед/л	43,4±28,6	49,5±22,8
13	Аспартатаминотрансфераза (АСТ), ед/л	50,2±30,7	40,7±15,7
14	Калий, ммоль/л	4,0±0,7	4,3±0,6
15	Натрий, ммоль/л	136,6±7,0	142,3±6,3
16	Глюкоза, ммоль/л	10,2±6,5	9,1±3,2

При обследовании у 87,5% пациентов наблюдалась гипергликемия: среднее значение глюкозы крови при поступлении составило 10,2±6,5 ммоль/л (от 3,0 до 35,6 ммоль/л), на момент смерти – 9,1±3,2 ммоль/л. Кроме того, значительные изменения наблюдались в анализах, характеризующих экскреторную функцию почек. При поступлении в стационар у 28,6% пациентов содержание креатинина превышало нормативные значения, составляя от 115,4 до 798,8 мкмоль/л. Показатели мочевины колебались от 8,81 до 22,7 ммоль/л у 27,4% обследованных. При этом на момент летального исхода креатинин и мочевина имели более высокие цифры уже у 35,7% и 34,6% лиц соответственно.

Особенно выраженные изменения наблюдались со стороны свертывающей системы крови (табл. 2). Показатель внешнего фактора свертываемости, протромбиновый индекс (ПТИ) был снижен на момент поступления у 87,2% пациентов, а на момент летального исхода уже в 100% случаев. Показатели, характеризующие работу свертывающей системы крови – протромбиновое время (ПТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), отражающее скорость, с которой происходит образование сгустка крови, на момент поступления у медицинских работников находились на верхней границе нормы. В дальнейшем происходило выравнивание ПТВ и удлинение МНО, что клинически у 5 пациентов проявилось обильным внутренним кровотечением.

Показатели свертывающей системы крови у работников медицинских организаций (M±m)

Таблица 2

Table 2

Indicators of the blood coagulation system in medical workers (M±m)

№ п/п	Показатели свертывающей системы крови, ед. изм.	Норма	При поступлении в стационар	На момент летального исхода
1	ПТИ, % по Квику	90 – 105	87,1±26,6	78,3±17,7
2	АЧТВ, секунд	24–32	30,4±7,3	40,6±21,4
3	Фибриноген, г/л	2–4	4,6±1,3	3,3±0,9
4	МНО, един.	1–1,25	1,1±0,2	1,3±0,5
5	ПТВ, секунд	9,0–15,0	17,9±16,3	15,3±6,1
6	РФМК, мг/100мл	2–4	14,3±7,6	6,4±3,1

При поступлении больного в медицинскую организацию наблюдалась гиперкоагуляция (удлинение времени свертываемости) по показателям внутренних факторов свертываемости – фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). На момент летального исхода уровень фибриногена выравнивался, а РФМК оставался повышенным. Уровень активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) на момент поступления находился в пределах нормальных значений, в дальнейшем наблюдалось удлинение этого фактора по времени. Проведенный анализ свидетельствовал о преимущественном преобладании процессов гиперкоагуляции различной степени выраженности над процессами гипокоа-

гуляции с развитием диссеминированного внутрисосудистого синдрома (ДВС) у инфицированных COVID – 19, что требовало своевременного медикаментозного вмешательства.

За период болезни как на амбулаторном, так и на стационарном этапе всем работникам, погибшим вследствие инфицирования COVID – 19, была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Как правило, КТ органов грудной клетки пациентам назначалось на 3 – 7 день от начала заболевания, последующее направление на исследование было связано с быстрым прогрессированием течения инфекционного процесса, отсутствием положительного эффекта от проводимого лечения и усугублением тяжести состояния

больных. Так, дважды КТ-исследование проведено 25,4% пациентам, трижды – 10% человек и еще 0,5% лицам проведение КТ потребовалось четыре раза. В 76,5% случаев у медработников в первые 5 – 7 дней от начала заболевания на томограммах наблюдались признаки одно- или двустороннего полисегментарного поражения легких, занимающие от 5,0% до 8,4% объема легочной ткани (КТ – 1). Поражение легких от 40 до 80% чаще всего диагностировалось именно у лиц, принимавших лечение самостоятельно и поздно обратившихся за медицинской помощью. В последующем у них нарастали изменения и поражения легочной ткани до 68 – 96% (КТ – 2, КТ – 3).

Нами проанализирована частота встречаемости различной соматической патологии у пациентов медицинских организаций, погибших вследствие тяжелого течения пневмонии, вызванной вирусом SARS – CoV-2. Оказалось, что 91,3% больных при жизни наблюдались по поводу различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Гипертонической болезнью II – III стадии страдали 65,2% человека, у 26,1% медработников по данным анамнеза, медицинских документов и клинико-лабораторно-инструментальных исследований имелись ишемическая болезнь сердца и/или атеросклероз аорты, а также заболевания сосудов головного мозга и их последствия (хроническая ишемия головного

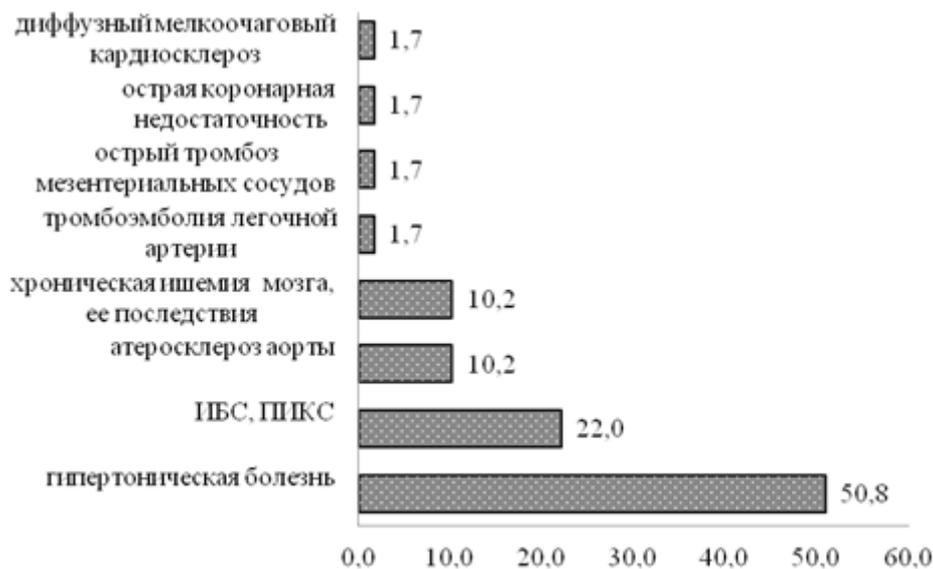
мозга, последствия острого нарушения мозгового кровообращения и др.).

В литературе продолжают дискуссии на тему влияния на смертность от COVID-19 тяжести течения гипертонической болезни. В работе Williamson EJ и соавт. [27] обнаружено, что повышение давления более 140/90 мм рт. ст. является высоким риском увеличения внутрибольничной смертности, что согласуется и с нашими исследованиями.

Следующее место по частоте встречаемости коморбидной патологии у работников принадлежало болезням органов дыхания, таким как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких, хронический бронхит, эмфизема, пневмоклероз (39,1%), а также сахарному диабету (I и II типа) и ожирению (37,0%). Согласно литературным данным, наличие сопутствующей легочной патологии у пациентов с вирусной пневмонией, причиной которой является COVID-19, повышает риск смертности на 39%, что так же подтвердилось нашими данными [28]. В 8,6% случаев у умерших медработников при жизни были диагностированы злокачественные новообразования различных локализаций, в том числе крови. Рисунок демонстрирует структуру наиболее часто встречаемой сердечно-сосудистой патологии у пациентов медицинских организаций, погибших вследствие COVID – 19, из которого видно, что основная доля принадлежала гипертонической болезни.

Рисунок. Структура соматической сердечно-сосудистой патологии у пациентов медицинских организаций, погибших вследствие COVID – 19, %

Figure. The structure of somatic cardiovascular pathology in patients of medical organizations who died



as a result of COVID – 19, %

По данным патологоанатомического вскрытия причиной смерти всех работников медицинских организаций явилась идентифицированная лабораторными методами исследования новая коронавирусная инфекция COVID – 19. Осложнениями процесса в подавляющем большинстве случаев являлись острый респираторный дистресс синдром – 97,8% (J80), двусторонняя полисегментар-

ная вторичная пневмония тяжелой степени тяжести с дыхательной недостаточностью III степени – 95,6% (J12.8), отек легких, острая респираторная недостаточность – 86,9% (J81) и кардиореспираторная недостаточность – 82,6% (R09.2). Инфекционно-токсический шок (A40) стал причиной смерти работников в 26,0% случаев, внутреннее кровоотечение (K92.2) – в 10,8% случаев и в 4,3% – вне-

больничная двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония (J12.8).

В условиях нехватки квалифицированных медицинских кадров в условиях пандемии COVID – 19 проблема инфицирования работников приобретает огромное значение. Рост заболеваемости и смертности медицинских специалистов от инфекции еще больше усугубляет проблему оказания помощи населению в условиях быстрого распространения новых, более агрессивных штаммов вируса SARS-CoV-2.

В этих условиях важное значение приобретает изучение особенностей заболеваемости и смертности, работающих в медицинских организациях от COVID – 19 в целях разработки медико-профилактических мероприятий по снижению числа негативных исходов.

Проведенное исследование показало, что более половины погибших работников были врачами различных специальностей и средними медработниками. Из 46-ти умерших работников в 67,3% случаев установлена связь COVID – 19 с их профессиональной деятельностью. Изучение течения инфекционного процесса у погибших от COVID – 19 показало, что практически все заболевшие в начале болезни предпринимали попытки неоправданного самостоятельного лечения на дому. Направление в стационар было связано с быстрым и резким утяжелением течения процесса, при этом у 15% лиц смерть наступила на 5 – 9 день от начала заболевания. Клинические и лабораторно-инструменталь-

ные методы свидетельствовали о наличии разной степени выраженности инфекционного процесса, гиперкоагуляции с явлениями нарушения функции практически всех органов и систем. Болезнями органов кровообращения при жизни страдали 91,3% умерших, болезнями органов дыхания – 39,1%, сахарным диабетом и ожирением – 37,0%, злокачественными новообразованиями различных локализаций – 8,6% пациентов.

Причиной смерти более чем у 95,0% пострадавших явилась тяжелая легочная патология по типу двусторонней полисегментарной пневмонии с явлениями дыхательной недостаточности, респираторного дистресс синдрома, отека легких, кардиореспираторной недостаточности и инфекционно-токсического шока.

Для представления об объемах материальных выплат пострадавшим специалистам медицинского профиля вследствие инфицирования COVID – 19 мы запросили соответствующую информацию из фонда социального страхования по РБ. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 06.05 2020 № 313 (ред. от 30.07.2020) «О предоставлении дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников» после установления связи заболевания с профессиональной деятельностью, всем пострадавшим работникам медицинских организаций назначены страховые выплаты (табл. 3) для получения их выгодоприобретателями (родители, дети).

Таблица 3

Сведения о возмещении вреда пострадавшим медицинским работникам вследствие инфицирования Covid-19 по данным ГУ-РО ФСС по Республике Башкортостан за 2020 г. и на период до 01.10.2021 г.

Table 3

Information on compensation for damage to injured medical workers as a result of Covid-19 infection according to the data of the State Fiscal Service for the Republic of Bashkortostan for 2020 and for the period up to 01.10.2021

Наименование территориального органа Фонда социального страхования Российской Федерации	Всего		Смерть медицинского работника	
	Кол-во выплат, произведенных всего	Сумма выплат всего, тыс. руб.	Кол-во выплат, произведенных всего	Сумма выплат всего, тыс. руб.
ГУ-РО ФСС РФ по Республике Башкортостан	14788	1100769,94	31	85326,01

Как представлено в таблице 3, выплаты по профессиональному заболеванию в случае смерти работника составили 85326,01 рублей. Учитывая высокую морально-этическую, социальную значимость заражения медицинских работников вирусом SARS-CoV-2 в процессе выполнения профессиональных обязанностей, важную роль играет качественное проведение экспертизы связи новой коронавирусной инфекции с профессиональной деятельностью.

Выводы. Вопросы безопасности условий труда медицинских работников в условиях пандемии COVID-19 находятся под непосредственным контролем учреждений Роспотребнадзора и Минздрава Российской Федерации, усилиями которых разрабатываются мероприятия по обеспечению оптимальных условий труда для работников, работающих в медицинских организациях и оказывающих медицинскую помощь пациентам, заразившихся вирусом SARS-

CoV-2. Несмотря на всю опасность и непредсказуемость ситуации, медицинские работники находятся на переднем крае борьбы с инфекцией, поэтому необходимость бережного отношения к собственному здоровью так же не должна отходить на задний план.

Особенностями развития и течения COVID – 19 у работников медицинских организаций РБ, приведших к летальному исходу, явились: позднее обращение большинства заболевших за медицинской помощью; поступление в стационар уже в тяжелом и крайне тяжелом состоянии; быстрое прогрессирование инфекционного процесса; отсутствие положительного эффекта от проводимого лечения; усугубление тяжести состояния, связанное с явлениями гиперкоагуляции и нарушениями функции практически всех органов и систем. Смерть наступала на фоне тяжелого респираторного дистресс синдрома,

полиорганной недостаточности, инфекционно-токсического шока, внутренних кровотечений. У 91,3% пациентов диагностирована выраженная коморбидная патология сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем, эндокринная и онкологическая патология.

Заболееваемость и смертность работников медицинских организаций в условиях пандемии COVID – 19 приносит колоссальный ущерб как медицинскому, так и всему сообществу в целом.

Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости разработки передовых технологий по профилактике инфицирования специалистов медицинского профиля COVID-19 на рабочих местах, повсеместного, каждодневного анализа объема и характера применяющихся в медицинских организациях противозидемических мероприятий, от которых напрямую зависит возможность заражения. Очевидным становится и разработка рекомендаций для руководителей медицинских организаций о необходимости более тщательного подхода к допуску врачей с тяжелой соматической патологией к ковидным больным.

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. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Electronic resource]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения: 28.09.2021)
2. Tan Z, Khoo DWS, Zeng LA, et al. Protecting health care workers in the front line: Innovation in COVID-19 pandemic. J Glob Health. 2020; 10(1): 010357. DOI: 10.7189/jogh.10.010357
3. COVID – 19: protecting health-care workers. Lancet. 2020; 395: 922. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30644-9
4. Бухтияров И.В. Эпидемиологические и клинико-экспертные проблемы профессиональной инфекционной заболеваемости работников при оказании медицинской помощи в условиях пандемии COVID – 19 // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – № 61(1). – С. 4-12. [Buhtijarov IV. Jepidemiologicheskie i kliniko-jekspertnye problemy professional'noj infekcionnoj zaboлеваemosti rabotnikov pri okazanii medicinskoj pomoshhi v uslovijah pandemii COVID – 19 [Epidemiological and clinical-expert problems of occupational infectious morbidity of workers in the provision of medical care in the conditions of the COVID – 19 pandemic]. Medicina truda i promyshlennaja jekologija [Occupational Health and Industrial Ecology]. 2021; 61(1): 4-12. (in Russ.). DOI:10.31089/1026-9428-2021-61-1-4-12
1. Атьков О.Ю., Горохова В.Ф., Пфаф С.Г. Коронавирусная инфекция – новая проблема в профессиональной заболеваемости медицинских работников // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – №61(1). – С. 40-48. [At'kov OJu, Gorohova SG, Pfaf VF. Koronavirusnaja infekcija – novaja problema v professional'noj zaboлеваemosti medicinskih rabotnikov [Coronavirus infection is a new problem in the occupational morbidity of medical workers]. Medicina truda i promyshlennaja jekologija [Occupational Health and Industrial Ecology]. 2021; 61(1): 40-48. (in Russ.). DOI: 10.31089/1026-9428-2021-61-1-40-48
2. Валеева Э.Т., Шайхлисламова Э.Р., Бакиров А.Б., Ахметшина В.Т. COVID – 19 как причина изменения структуры профессиональной заболеваемости в Республике // Санитарный врач. – 2021. – №5(208). – С. 33-40. [Valeeva Je T, Shajhislamova Je R, Bakirov A B, Ahmetshina VT COVID – 19 kak prichina izmenenija struktury professional'noj zaboлеваemosti v Respublike Bashkortostan [COVID – 19 as a reason for changing the structure of occupational morbidity in the Republic of Bashkortostan]. Sanitarnyj vrach [Sanitary doctor]. 2021; 05(208):33-40. (in Russ.). DOI:10.33920/med-08-2105-04
3. Rekatsina M, Paladini A, Moka E, et al. Healthcare at the time of COVID-19: A review of the current situation with emphasis on anesthesia providers. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2020; 34(3):539-551. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.07.002
4. Kalantari H, Tabrizi АНН, Foroohi F. Determination of COVID-19 prevalence with regards to age range of patients referring to the hospitals located in western Tehran, Iran. Gene Rep. 2020; 21:100910. DOI: 10.1016/j.genrep.2020.100910
5. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020; 323 (15):1488-1494. DOI: 10.1001/jama.2020.3204
6. World Health Organization (2020): Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>.
7. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID – 19) outbreak. J Autoimmun. 2020; 109: 102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433
8. Barycka K, Torlinski T, Filipiak KJ, et al. Risk of self-contamination among healthcare workers in the COVID-19 pandemic. Am J Emerg Med. 2021 Aug; 46:751-752. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.055
9. Miyamae Y, Hayashi T, Yonezawa H, et al. Duration of viral shedding in asymptomatic or mild cases of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) from a cruise ship: A single-hospital experience in Tokyo, Japan. Int J Infect Dis. 2020; 97:293-295. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.020
10. Qi L, Yang Y, Jiang D, et al. Factors associated with the duration of viral shedding in adults with COVID-19 outside of Wuhan, China: a retrospective cohort study. Int J Infect Dis. 2020; 96:531-537. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.045
11. Eyre DW, Lumley SF, O'Donnell D, et al. Differential occupational risks to healthcare workers from SARS-CoV-2 observed during a prospective observational study. Elife. 2020; 9: e60675. DOI: 10.7554/eLife.60675
12. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and

- the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5(9): e475–83–e483. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X
13. Bielicki JA, Duval X, Gobat N, et al. Monitoring approaches for health-care workers during the COVID-19 pandemic. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10): e261–e267. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30458-8
 14. Belingheri M, Paladino ME, Riva MA. Beyond the assistance: additional exposure situations to COVID-19 for healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2020;105(2):353. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.03.033
 15. Celebi G, Piskin N, Celik Beklevic A, et al. Specific risk factors for SARS-CoV-2 transmission among health care workers in a university hospital. *Am J Infect Control*. 2020; 48(10):1225–1230. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.07.039
 16. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, et al. Real estimates of mortality following COVID – 19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):773. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30195-X
 17. Bongiovanni M, Marra AM, De Lauretis A, et al. Natural history of COVID-19 infection in healthcare workers in Northern Italy. *J Hosp Infect*. 2020; 106(4):709-712. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.08.027
 18. Levene LS, Coles B, Davies MJ, et al. COVID-19 cumulative mortality rates for frontline healthcare staff in England. *Br J Gen Pract*. 2020; 70(696): 327-328. DOI: 10.3399/bjgp20X710837
 19. Suarez-Garcia I, Lopez Mijm de A, Vicente AS, Abascal PL. SARS- CoV-2 infection among healthcare workers in a hospital in Madrid, Spain. *J Hosp Infect*. 2020;106(2):357–363. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.07.020
 20. Barranco R, Ventura F. COVID – 19 and infection in health-care workers: An emerging problem. *Med Leg J*. 2020; 88(2):65-66. DOI: 10.1177/0025817220923694
 21. Khunti K, Adisesh A, Burton C, et al. The efficacy of PPE for COVID-19-type respiratory illnesses in primary and community care staff. *Br J Gen Pract*. 2020; 70(697): 413-416. DOI: 10.3399/bjgp20X710969
 22. Chen Y, Tong X, Wang J, et al. High SARS-CoV-2 antibody prevalence among healthcare workers exposed to COVID-19 patients. *J Infect*. 2020; 81(3):420-426. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.067
 23. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430-436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521
 24. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;26(4):233-40. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.05.002

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАСАБУВИРА / ОМБИТАСВИРА / ПАРИТАПРЕВИРА / РИТОНАВИРА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ, С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ГЕПАТИТА С

ГАЛЕЕВА НЕЛЛИ ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5080-6529, Author ID: 293975, SPIN-код: 8921-4689, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия, 420012, Казань, улица Бутлерова, д. 49, тел.: +7-919-640-16-6,; e-mail: nelli_04@mail.ru

ПОДРЯДНОВА ТАТЬЯНА ВАЛЕНТИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3386-8768, врач-инфекционист, ГАУЗ РКИБ им. А.Ф. Агафонова г. Казани, адрес: Россия, 423231, Казань, улица Проспект Победы, д.83, тел.: +7-903-342-77-65, e-mail: podryadnova@gmail.com

МАМЕДОВА АИДА ХАЛИД КЫЗЫ, ORCID ID: 0000-0001-9107-2998, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия 420012, Казань, улица Бутлерова, д. 49, тел.: +7-967-772-22-61, e-mail: osnebaa@mail.ru

НАФЕЕВА ДИНАРА НАИЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6852-1780, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия 420012, Казань, улица Бутлерова, д. 49, тел.: +7-962-635-38-67, e-mail: dnafeeva@mail.ru

Реферат. Введение. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, очень часто встречается у пациентов, находящихся на поддерживающем гемодиализе, что приводит к высокой заболеваемости и смертности. Сегодня новые противовирусные препараты прямого противовирусного действия приводят к излечению от вирусного гепатита С у большинства пациентов с очень хорошим профилем безопасности, что позволило применить их и в лечении пациентов с хронической почечной недостаточностью. **Цель исследования.** Проанализировать практический опыт применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у больных хроническим гепатитом С на фоне хронической почечной недостаточности. **Материал и методы.** Было проведено лечение дасабувиром / омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром 11 пациентов, находящихся на гемодиализе с хронической инфекцией гепатита С. Оценивали вирусологический ответ через 4, 8 недель (окончание лечения), а также устойчивый вирусологический ответ через 12, 24 недели после начала лечения. Проанализированы лабораторные показатели и нежелательные реакции в процессе лечения. **Результаты и их обсуждение.** Терапия дасабувиром / омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром переносилась всеми пациентами удовлетворительно. Нежелательных явлений не было. У всех пациентов цикл лечения завершился со 100% быстрым вирусологическим ответом и 100% устойчивым вирусологическим ответом. При последующем наблюдении у одного из пациентов вновь был обнаружен вирус гепатита С, но уже другого генотипа. **Заключение.** Терапия паритапревиром / омбитасвиром / дасабувиром / ритонавиром эффективна для пациентов с хроническим гепатитом С первого генотипа вируса на фоне хронической почечной недостаточности с программным гемодиализом. Пациенты с хронической почечной недостаточностью являются группой высокого риска инфицирования парентеральными вирусными гепатитами.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусные препараты прямого действия, гемодиализ.

Для ссылки: Галеева Н.В., Подряднова Т.В., Мамедова А.Х., Нафеева Д.Н. Опыт применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у пациентов, находящихся на гемодиализе, с вирусной инфекцией гепатита С // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. – С.16-21. DOI:10/20969/VSKM.2022.15(5).16-21.

EFFECTIVENESS OF DASABUVIR / OMBITASVIR / PARITAPREVIR / RITONAVIR IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION

GALEEVA NELLI V., ORCID ID: 0000-0001-5080-6529, SPIN-код: 8921-4689, Author ID: 293975, Assistant Professor, Infectious Diseases Department, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: nelli_04@mail.ru

PODRYADNOVA TAT'YANA V., ORCID ID: 0000-0002-3386-8768; Infectiologist, Republic Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, 423231, Russia, Kazan, Prospekt Pobedy Str., 83, e-mail: podryadnova@gmail.com

MAMEDOVA AIDA H., ORCID ID: 0000-0001-9107-2998 student of the Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: osnebaa@mail.ru

NAFEEVA DINARA N., ORCID ID: 0000-0002-6852-1780, student of the Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: dnafeeva@mail.ru

Abstract. Introduction. Hepatitis C virus is very common in patients on maintenance hemodialysis, resulting in high morbidity and mortality. Currently, new direct antiviral agents lead to a cure of Hepatitis C virus among most patients with a very good safety profile, which has allowed their use in the treatment of patients with Chronic Kidney Disease as well. **Aim.** To analyze the practical experience of using dasabuvir/ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir in patients with chronic hepatitis C with history of chronic kidney disease. **Material and methods.** Treatment with dasabuvir/ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir was carried out in 11 patients on hemodialysis with chronic hepatitis C. The virologic response was evaluated in 4 and 8 weeks at the end of the treatment, as well as sustained virologic response in 12 and 24 weeks after the start of treatment. Tolerability and safety of the drugs were also evaluated. Laboratory parameters and adverse reactions during treatment were analyzed. **Results and discussion.** Treatment using dasabuvir/ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir was tolerated satisfactorily by all patients. There were no undesirable events. All patients completed the treatment cycle with a 100% rapid virologic response and 100% sustained virological response. No serious adverse reactions were registered. Upon follow-up, the hepatitis C virus was again detected in one patient, but of a different genotype. **Conclusion.** Treatment using dasabuvir/ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir

is effective for patients with chronic hepatitis C of the first genotype of the virus on the background of chronic kidney disease with program hemodialysis. Patients with chronic kidney disease are at high risk of infection and reinfection with parenteral viral hepatitis.

Key words: chronic hepatitis C, direct-acting antivirals, hemodialysis.

For reference: Galeeva NV, Podryadnova TV, Mamedova AH, Nafeeva DN. Effectiveness of dasabuvir / ombitasvir / paritaprevir / ritonavir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):16-21 **DOI:** 10/20969/VSKM. 2022.15(5).16-21.

Введение. Инфекция вируса гепатита С (ВГС) распространена среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию [1]. Регулярное парентеральное вмешательство у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), находящихся на гемодиализе, делает их уязвимой группой риска в плане инфицирования вирусными гепатитами В и С, оказывающих существенное влияние на исход лечения и жизненный прогноз больных [1,2,3]. Персистенция вируса у таких больных приводит к развитию хронического гепатита с риском исхода в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, а также к быстрому прогрессированию терминальной стадии почечной недостаточности [4]. Смертность пациентов инфицированных ВГС на гемодиализе выше, чем не инфицированных данным вирусом [5]. Это связывают с наличием регулярных сдвигов в метаболическом гомеостазе, причина которых азотемия, нарушения белково-электролитного обмена, и действием на обменные процессы самого гемодиализа [5,6]. У этих пациентов уже на ранних сроках ХПН выявляются признаки иммунологической недостаточности [5].

Появление противовирусных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) произвело революцию в терапевтическом подходе. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигался у 99% пациентов, получивших ПППД. Благодаря высокой эффективности, низкой лекарственной устойчивости и высокой безопасности ПППД стали средством первой линии лечения хронического гепатита С (ХГС) [7,8,9]. Вирус гепатита С прямо или косвенно влиял на метаболические и почечные изменения. С помощью ПППД это можно изменить [10]. В нашей стране для лечения ХГС, вызванного генотипом 1 ВГС, в 2015 году зарегистрирована безинтерфероновая схема, состоящая из трех ПППД: паритапревир (ингибитор протеазы NS3/4A), омбитасвир (ингибитор NS5A) и дасабувир (ингибитор полимеразы NS5B) [11,12].

В проведенных ранее исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у пациентов с ХПН, показано, что эффект от терапии ПППД у пациентов с прогрессирующей ХПН и инфекцией ВГС сходен с таковым, который наблюдается у лиц без почечной недостаточности [13,14,15].

Цель исследования - проанализировать практический опыт применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у больных хроническим гепатитом С (ХГС) на фоне ХПН.

Материал и методы. Проведено лечение дасабувиром / омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром 11 пациентов с ХГС и программным ге-

модиализом на базе ГАУЗ РКИБ им. А.Ф. Агафонова г. Казани в рамках ОМС. Противовирусная терапия (ПВТ) назначалась врачебной комиссией с письменного согласия пациента.

Хроническую вирусную инфекцию гепатита С определяли иммуноферментным анализом (обнаруживание антител к вирусу гепатита С) и полимеразно цепной реакцией (определение наличия генетического материала (РНК) вируса) с генотипированием. Все пациенты были с1b генотипом вируса гепатита С и получали паритапревир / ритонавир / омбитасвир (75/50/12,5 мг) по 2 таблетки 1 раз в сутки и дасабувир (250 мг) по 1 таблетке 2 раза в сутки на протяжении восьми недель. Пациенты продолжали сеансы диализа. Их приглашали для повторных посещений еженедельно при отсутствии дополнительных жалоб. Регистрировали РНК HCV в сыворотке, биохимический анализ крови, анализ крови и побочные эффекты. Эти оценки проводились через 4, 8 (конец лечения) и 12, 24 для оценки устойчивого вирусного ответа (УВО) недель. Образцы крови у всех пациентов были собраны перед гемодиализом. Пациенты не имели декомпенсированного цирроза, гепатита В, ВИЧ и новообразования.

Результаты обработаны с помощью программы STATISTICA 10. При нормальном распределении совокупности, использовали среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (σ) в формате $M \pm \sigma$. При отклонении от нормального указывали: число (n) объектов исследования, медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили в формате Me (25% - 75%). Для оценки статистической значимости различий между изучаемыми сроками ПВТ применяли непараметрический критерий Вилкоксона, между двумя независимыми совокупностями - критерий Манна-Уитни.

Утверждение комитета по этике не требовалось, так как это было ретроспективное исследование.

Результаты. Обследовано 11 больных (8 мужчин / 3 женщины) на поддерживающем гемодиализе, осложненных гепатитом С. Медиана возраста составила 43,5 (33 - 56) года.

Средняя длительность терминальной стадии ХПН до терапии дасабувиром / омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром составила $7,9 \pm 3,1$ лет, программного гемодиализа $6,9 \pm 2,7$ лет, инфицирования вирусом гепатита С (от момента выявления маркеров) $3,4 \pm 2,5$ года. Причем инфицирование произошло у 10 пациентов после начала процедуры гемодиализа. Уровень вирусной нагрузки $< 8 \times 10^5$ МЕ/мл до лечения был у 8 человек, $> 8 \times 10^5$ МЕ/мл у трех человек. Увеличение размеров печени до 1 см. было у 1 пациента, до 3 см у 2 человек. Выявленность фиброза ткани печени у пациентов соста-

вила F0-F2. Фиброз F0 ($\leq 5,8$) имели 4 человека, F1 (от 5,9 до 7) 2 человека, F2 (от 7,3 до 9,5) 5 человек.

Известно, что ХГС протекает в полиморбидности с иной патологией внутренних органов

и с внепеченочными проявлениями [16]. Не стали исключением и наши пациенты. Анализ коморбидных состояний у них представлен в таблице 1.

Таблица 1

Сопутствующая патология среди пациентов на терапии дасабувиром / омбитасвиром / паритапревиром / ритонавиром

Table 1

Comorbidities among patients using dasabuvir / ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

Клинические признаки	Больные n (%)
Желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический холецистопанкреатит, ДЖВП, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки)	11 (100%)
Бронхолегочной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит)	1 (9,1%)
Сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, варикозная болезнь нижних конечностей, изменения на ЭКГ)	7 (63,6%)
ЛОП-органов (хронический синусит, хронический тонзиллит)	5 (45,5%)
Гипотериоз	5 (45,5%)
Заболевание органов зрения (ангиопатия сетчатки, гиперметропия, амблиопия, миопатия, факосклероз, миопия)	6 (54,5%)

Все 11 пациентов завершили запланированное лечение и хорошо перенесли его. Серьезных нежелательных явлений и прерывания терапии на фоне применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира не было. Среди нежелательных явлений отмечены – утомляемость 3 (12,5%), зуд 2 (8,3%) бессонница 1(4,2%).

Изменения лабораторных показателей в процессе лечения и наблюдения были следующими (табл.2). Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) был повышен у 4 пациентов в 1,2; 1,5; 1,9; 6 норм выше верхней границы диапазона нормальных референтных значений (нормы: мужчины 30 Ед/л, женщины 19 Ед/л).

Уже через четыре недели лечения получены в 100% случаев биохимический и вирусологический (определяемый как клиренс РНК ВГС) ответы на терапию. Было значимое снижение уровня трансаминаз. Уровень АЛТ снизился ($p=0,01$) относительно исходных данных к восьмой неделе терапии на 67,2%, АСТ на 32,4%. Интересна динамика показателей общего и прямой фракции билирубина. Хотя их значения не выходили за рамки общепринятых (до 20,5 мкмоль/л) норм, тем не менее наблюдалось статистически значимое снижение к 4-ой неделе ПВТ общего билирубина и его прямой фракции относительно данных до лечения соответственно: на 10% ($p=0,01$) и 6% ($p=0,04$).

Таблица 2

Изменения лабораторных показателей на фоне лечения

Table 2

Changes in laboratory parameters during treatment

Показатель	Здоровые	Базовый уровень	4 недели	8 недель	p-критерий Вилкоксона
		1	2	3	
АЛТ (Ед/л)	20,8 (17-29)	29,0 * (16,5-41,5)	12,5*** (8,0-15,0)	9,5 *** (19,0-10,5)	p1-2=0,011 p1-3=0,011 p2-3=0,108
АСТ (Ед/л)	19,2 (17-22)	17,0 * (13,5-26,0)	14,0 ** (9,0-19,0)	11,5*** (8,5-13,5)	p1-2=0,043 p1-3=0,011 p2-3=0,017
Общий билирубин (мкмоль/л)	11,9 (7-15)	7,50 (5,2-8,9)	6,75** (4,6-7,5)	7,90 (5,3-11,9)	p1-2=0,011 p1-3=0,888 p2-3=0,020
Прямая фракция билирубина (мкмоль/л)	3,3 (2,7-4,4)	3,02 (2,65-3,97)	2,84 * (2,29-3,31)	3,19 (2,18-4,86)	p1-2=0,042 p1-3=0,161 p2-3=0,068
Общий белок (г/л)	73,6 (69-76)	68,0 (64,0-74,0)	70,5 (64,5-76,0)	72,0 (65,0-77,0)	p1-2=0,401 p1-3=0,529 p2-3=0,398

Показатель	Здоровые	Базовый уровень	4 недели	8 недель	p-критерий Вилкоксона
		1	2	3	
Гемоглобин (г/л)	151 (140-160)	126 *** (120-134)	127*** (110-134)	121 *** (110-129)	p1-2=0,208 p1-3=0,017 p2-3=0,236
Гематокрит (%)	39,4 (37-43)	39,5 (28-47)	38,8 (24-44)	37,0 (22-42)	p1-2=0,345 p1-3=0,017 p2-3=0,236
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	291 (266-316)	192 *** (175-208)	197*** (141-219)	204 *** (132-206)	p1-2=0,236 p1-3=0,498 p2-3=0,865
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	7,3 (6,9-8,1)	5,7 (5,4-6,3)	5,8 *** (5,0-6,6)	6,8 (5,0-7,9)	p1-2=0,864 p1-3=0,865 p2-3=0,142
Эритроциты (x10 ¹² /л)	5,0 (4,77-5,37)	4,45*** (3,74-4,59)	3,96*** (3,68-4,58)	3,93*** (3,29-4,29)	p1-2=0,074 p1-3=0,017 p2-3=0,176
RDW (фемтолитр)	15,3 (14,5-16,0)	15,1 (14,9-15,3)	11,2*** (10,7-11,6)	16,4 (15,2-17,1)	p1-2=0,018 p1-3=0,034 p2-3=0,018
MCHC (фемтолитр)	379 (374-382)	328*** (319-333)	327*** (319-331)	328*** (314-331)	p1-2=0,499 p1-3=0,916 p2-3=0,463

Примечание: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 – уровень статистической значимости различий в сравнении со здоровыми лицами по критерию Манна-Уитни.

На фоне ПБТ было снижение (p=0,017) уровней гемоглобина на 4%, гематокрита на 6,3%, эритроцитов на 11,7% и повышение (p=0,034) RDW (степень разброса эритроцитов по объему) на 8,6% к концу 8-ой недели лечения. Повышение RDW одни из ранних признаков анемии. Показатели гемоглобина до начала терапии были у 5 мужчин ниже 130 г/л (Min 95, Max 126), что может указывать на возможность почечной анемии. Его базовый уровень и значения на 4-ой и 8-ой неделе терапии находились ниже показателей здоровых лиц (p<0,01). После восьминедельного курса лечения было снижение уровня гемоглобина на 4% (p=0,02) относительно исходных данных. Значимого изменения уровня тромбоцитов, лейкоцитов, общего белка, MCHC (показатель насыщения эритроцита гемоглобином) в процессе лечения не было. Значения тромбоцитов, эритроцитов и MCHC были ниже данных здоровых лиц. При этом, все ранее перечисленные выше показатели, как до ПБТ, так и после, находились в пределах допустимых референтных значений.

Через три месяца после окончания лечения УВО был достигнут в 100% случаев. Спустя шесть месяцев после завершения лечения у одного из пациентов вновь была обнаружена РНК - ВГС, но уже третьего генотипа вируса гепатита С.

Обсуждение. Пациенты с ХБП имеют более высокий уровень риска инфицирования ВГС из-за таких факторов, как переливание крови и программный гемодиализ [1,2,3,5,17]. Как дополнительный источник инфекции, ВГС у больных на гемодиализе увеличивает риск заражения других пациентов и медицинских работников, а также вызывает ухудше-

ние состояния почек и заболевание печени у самих пациентов, повышая смертность от всех причин. Действительно, смертность, связанная с заболеваниями печени, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, связанная с инфекцией, выше у пациентов на гемодиализе, инфицированных ВГС [17]. Поэтому противовирусное лечение необходимо своевременно назначать больным ХГС в сочетании с ХПН [18]. В Клинических рекомендациях по лечению гепатита С у пациентов с хронической болезнью почек, опубликованные организацией Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) в 2018 г., предлагается как можно раньше выявлять и лечить новые инфекции [19, 20].

Ранее наличие серьезных побочных эффектов лечения ВГС препаратами на основе интерферона ограничивали его применение у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Показано, что ПППД демонстрируют хорошую безопасность и эффективность у пациентов с почечной недостаточностью, инфицированных ВГС. [13,14,15,18,21]. Для пациентов с СКФ <30 мл/мин можно использовать дасабувир / омбитасвир / паритапревир / ритонавир без коррекции дозы [15]. Метаболизм этих препаратов происходит в печени, поэтому они используются у пациентов с ХПН. Препараты прямого противовирусного действия непосредственно воздействуют на протеазу и РНК-полимеразу ВГС, а также на другие важные медиаторы репликации вируса, эффективно ингибируя репликацию вируса.

Базовый уровень АЛТ у наблюдаемых пациентов был невысоким. Есть данные о том, что для

больных с ХПН характерно снижение активности фермента АЛТ. Причины снижения АЛТ у этих пациентов известны лишь частично, такие как снижение пиридоксаль-5-фосфата, витамина В12, кофермента АЛТ, подавление внутриклеточного синтеза АСТ и АЛТ, ингибирование высвобождения АСТ и АЛТ в кровотоке, а также возможность защиты печени фактором роста гепатоцита, который выше у больных с ХПН. [22,23,24,25]. На фоне ПВТ было значимое снижение уровня ферментов - АЛТ и АСТ, что говорит о положительном влиянии лечения на функцию печени.

Средние показатели периферической крови были у наблюдаемых пациентов в диапазоне референтных значений. Есть сообщения об улучшении состояния эритроцитов и уменьшения анемии, а также наличие более высоких уровней гематокрита и гемоглобина у пациентов с ХПН после инфицирования гепатитом С и получающих поддерживающий гемодиализ, по сравнению с HCV - негативными пациентами [14,25]. Предполагают, что печень обладает потенциалом для производства эритропоэтина помимо почек [24,25]. Объясняя патогенез на молекулярном уровне, было сделано предположение, что увеличение продукции эритропоэтина в печени связано с регенерацией печени во время гепатита и пропорционально повышению уровня интерлейкина-6 и других цитокинов. Поэтому большое внимание уделяется влиянию иммуномодулирующих цитокинов на эритропоэз [25,26,27].

Таким образом, получен свой положительный практический опыт применения дасабувира / омбитасвира / паритапревира / ритонавира у пациентов с ХГС первого (1b) генотипа вируса на фоне ХПН с программным гемодиализом. Терапия была эффективна, с хорошим уровнем вирусного ответа 100% (как быстрого на 4-ой неделе ПВТ, так и устойчивого на 12-ой и 24-ой неделях после окончания лечения), отсутствием явных побочных реакций и не приводила к гематологическим нарушениям.

Основным ограничением настоящего исследования является количество пациентов.

Заключение. Восемнедельный курс лечения дасабувиrom / омбитасвиrom / паритапревиrom / ритонавиrom пациентов с ХГС, 1b генотипа вируса на фоне ХПН с программным гемодиализом хорошо переносился, с высоким показателем УВО. Пациенты с ХПН являются группой высокого риска инфицирования / реинфицирования парентеральными вирусными гепатитами.

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. Jadoul M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11 (4):36-38. DOI: 10.1093/ndt/11.supp 4.36
2. Collier S, Davenport A. Reducing the risk of infection in end-stage kidney failure patients treated by dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (12): 2158-2161. DOI: 10.1093/ndt/gfu321
3. Нечаев В.В., Команденко М.С., Радченко В.Г., Ряснянский В.Ю. Вирусные гепатиты у больных, подвергающихся диализу: руководство для врачей // Санкт-Петербург: СпецЛит, 2011. – 159 с. [Nechaev VV, Komandenko MS, Radchenko VG, Rysnyanskiy VYU. Virusnye gepatity u bol'nyh, podvergayushchihsya dializu: rukovodstvo dlya vrachej [Viral hepatitis in patients undergoing dialysis: a guide for doctors]. Sankt-Peterburg: SpecLit. [Saint Petersburg: SpecLit]. 2011; 159 p. (In Russ.)].
4. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association Between Hepatitis C Virus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol.* 2018; 17 (3):364-391. DOI: 10/5604 / 01/3001/0011/7382
5. Михайлов М.И., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе // Вестник РУДН, серия Медицина. - 2013. – Т. 24, вып. 1. – С. 46-50. [Mihajlov MI, Mamedov MK, Dadasheva AE. Harakteristika infekcij, vyzvannyh virusami gepatitov V i S u bol'nyh hronicheskoj pochechnoj nedostatochnost'yu, nahodyashchihsya na programmnom gemodialize [Harakteristika infekcij, vyzvannyh virusami gepatitov V i S u bol'nyh hronicheskoj pochechnoj nedostatochnost'yu, nahodyashchihsya or programmnom gemodialize]. Vestnik RUDN, seriya Medicina [Bulletin of the RUDN, Medicine series]. 2013; 24 (1): 46-50. (In Russ.)].
6. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ: монография // Санкт-Петербург: Фолиант, 2004. – 252 с. [Chuprasov VB. Programmnyj gemodializ [Programmatic hemodialysis]. Sankt-Peterburg: Foliant [St. Petersburg: Folio]. 2004: 252p. (In Russ.)].
7. Frisk P, Aggefors K, Cars T, et al. Introduction of the second-generation direct-acting antivirals (DAAs) in chronic hepatitis C: a register-based study in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74 (7): 971-978. DOI: 10/1007/ s00228-018-2456
8. Iliescu EL, Mercan-Stanciu A, Toma L. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020; 21(1): 21. DOI: 10/1186/s12882-020-1687-1
9. Suda G, Furusyo N, Toyoda H, et al. Daclatasvir and asunaprevir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection: a nationwide retrospective study in Japan. *J Gastroenterol.* 2018; 53(1):119-128. DOI: 10.1007/ s00535-017-1353
10. Nevola R, Rinaldi L, Zeni L, et al. Metabolic and renal changes in patients with chronic hepatitis C infection after hepatitis C virus clearance by direct-acting antivirals. *JGH Open.* 2020; 4(4):713-721. DOI: 10.1002/jgh3.12324
11. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Щаницына С.Е. Омбитасвир + паритапривир / ритонавир и дасабувир + рибавирин – оптимальная противовирусная терапия хронического гепатита С препаратами прямого

- действия // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24, вып. 2. – С. 13-20. [Burnevich EZ, Nikulkina EN, SHCHanicyна SE. Ombitasvir + paritaprevir / ritonavir i dasabuvir + ribavirin – optimal'naya protivovirusnaya terapiya hronicheskogo gepatita S preparatami pryamogo dejstviya [Ombitasvir + paritaprevir / ritonavir and dasabuvir + ribavirine - optimal antiviral therapy of chronic hepatitis With direct-acting drugs]. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical pharmacology and therapy]. 2015; 24(2):13-20. (In Russ.)].
12. Знойко О.О. Практические аспекты применения первой безинтерфероновой схемы лечения хронического гепатита С в России – 3D-терапия (паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – No 3. – С. 96–103. [Znojko OO. Prakticheskie aspekty primeneniya pervoy bezinterferonovoj skhemy lecheniya hronicheskogo gepatita S v Rossii – 3D-terapiya (paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir) [Practical aspects of the application of the first interferon-free treatment regimen for chronic hepatitis C in Russia - 3D therapy (paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir)]. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious diseases: news, opinions, training]. 2015; (3):96-103. (In Russ.)].
 13. Muñoz-Gómez R, Rincón D, Ahumada A, et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience. *J Viral Hepat.* 2017; 24 (6): 464-471. DOI: 10.1111/jvh.12664
 14. Yaraş S, Üçbilek E, Özdoğan O, et al. Real-life results of treatment with ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, and ritonavir combination in patients with chronic renal failure infected with HCV in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30 (4): 331-335. DOI: 10.5152/tjg.2018.18269
 15. Ponziani FR, Siciliano M, Lionetti R, et al. Effectiveness of Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir in Hemodialysis Patients With Hepatitis C Virus Infection and Advanced Liver Fibrosis: Case Reports. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70 (2): 297-300. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.037
 16. Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Салухов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2022. - Т. 24, вып. 2. - С. 341–352. [Kryukov EV, Cherkashin DV, Saluhov VV, i dr. Vnepechenochnye proyavleniya hronicheskogo virusnogo gepatita S [Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis C]. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2022; 24 (2): 341-352. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/brmma103982
 17. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat.* 2012; 19 (9): 601-607. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2012.01633
 18. Li C, Liang J, Xiang H, et al. Effectiveness of direct-acting antivirals in maintenance hemodialysis patients complicated with chronic hepatitis C. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(48): e23384. DOI:10.1097/MD.00000000000023384
 19. Roth D, Bloom RD, Molnar MZ, et al. KDOQI US Commentary on the 2018 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(5): 665-683. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019
 20. Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Summary of the 2018 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline on hepatitis C in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2019; 32(2):187-195. DOI: 10.1111/sdi.12768
 21. Lee BS, Song MJ, Kwon JH, et al. Efficacy and Safety of Daclatasvir and Asunaprevir in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection on Hemodialysis. *Gut Liver.* 2019; 13(2):191-196. DOI: 10.5009/gnl18240
 22. Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(5):1009-1015. DOI: 10.1053/ajkd.2001
 23. Kalantar-Zadeh K, Miller LD, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(2): 290-300. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.05.006
 24. Saifan C, El-Charabaty E, Kleiner M, El-Sayegh S. Effect of hepatitis C virus infection on erythropoiesis in patients on hemodialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013; 6:121-124. DOI: 10.2147/IJNRD.S44656
 25. Alsaran KA, Sabry AA, Alghareeb AH, Al Sadoon G. Effect of hepatitis C virus on hemoglobin and hematocrit levels in saudi hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009; 31(5):349-54. DOI: 10.1080/08860220902835855
 26. Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54(4):1337-43. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00084
 27. Yuen D, Richardson RM, Fenton SS, et al. Quotidian nocturnal hemodialysis improves cytokine profile and enhances erythropoietin responsiveness. *ASAIO J.* 2005; 51(3): 236-241. DOI: 10.1097/01.mat.0000160578.43422.60

ВЛИЯНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ДАМИНОВА ЛОЛА ТУРГУНПУЛАТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2344-3544, докт.мед.наук, профессор кафедры предметов терапевтического направления №2 «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараккиёт, 103, тел. +99-871-230-20-73, e-mail: lola.daminova@yandex.ru

АДЫЛОВА ДУРДОНА ШУХРАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5243-1473, самостоятельный соискатель ученой степени доктора философии (PhD) кафедры внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа «Ташкентский Педиатрический Медицинский институт», Узбекистан, 100140, Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, 223, тел. +99-871-262-33-20, e-mail: adilovadurdona7@gmail.com

Реферат. Введение. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что MERS-CoV и SARS-CoV вызывают повреждение паренхиматозных органов, в том числе повреждение печени у больных с COVID-19. Одним из возможных факторов развития печеночной недостаточности рассматривается вирус-индуцированное влияние на гепатоциты и холангиоциты. Прямое вирусное повреждение печени можно обнаружить в инфекционном периоде, воспалительное и токсическое повреждение может развиваться как в остром периоде, так и в постинфекционной фазе на фоне реабилитационного периода. **Целью исследования** явилось изучение влияния различных гепатопротекторов на функциональное состояние печени у больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19. **Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находились 243 больных, перенесших COVID-19. В зависимости от терапии больные были разделены на 4 группы: группа 0 – группа (n=60) – терапия без включения гепатопротекторов; группа урсодезоксихолевая кислота (n=61) – в терапию включена урсодезоксихолевая кислота; группа глицирризиновая кислота и фосфолипиды (n=63) – в терапию включены глицирризиновая кислота и фосфолипиды в виде таблеток «Фосфоглив»; группа адеметеонин (n=59) – в терапию включен адеметеонин. Контрольное обследование проводили через месяц. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Для оценки функционального состояния печени в крови больных определялись ферменты аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма глутамиламинотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, билирубин общий и прямой, альбумин. **Заключение.** У больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19 отмечаются повышения уровня ферментов аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, и билирубина в крови, что свидетельствует о функциональных нарушениях печени. Применение гепатопротекторов позволяет увеличить положительный эффект реабилитации, снизить выраженность цитолитического и холестатического синдромов. Наиболее значимое влияние на нормализацию уровня аланинаминотрансферазы, общего и прямого билирубина оказывает урсодезоксихолевая кислота.

Ключевые слова: гепатопротекторы, COVID-19, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, фосфолипиды.

Для ссылки: Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. Влияние гепатопротекторов на состояние печени у больных, перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.22-26. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).22-26.

THE EFFECT OF HEPATOPROTECTORS ON THE STATE OF THE LIVER IN POST COVID-19 PATIENTS

DAMINOVA LOLA T., ORCID ID: 0000-0003-2344-3544, Dr. Med. Sci, Professor of the Department of Internal Medicine Topics No.2, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Taraqqyot Street, tel. +99-871-230-20-73, e-mail: lola.daminova@yandex.ru

ADILOVA DURDONA SH., ORCID ID: 0000-0002-5243-1473, Doctoral student of the Department of Internal Diseases, Nephrology and Hemodialysis, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol Street, 223, tel. +99-871-262-33-20, e-mail: adilovadurdona7@gmail.com

Abstract. Introduction. In previous studies, it was found that MERS-CoV and SARS-CoV cause damage to parenchymal organs, including liver damage in patients with COVID-19. Virus-induced influence on hepatocytes and cholangiocytes is considered one of the possible factors of liver failure. Direct viral damage to the liver can be detected in the infectious period, inflammatory and toxic damage can develop both in the acute period and in the post-infectious phase against the background of the rehabilitation period. **Aim.** The aim of the study was to study the effect of various hepatoprotectors on the functional state of the liver in patients in the early rehabilitation period of COVID-19. **Material and methods.** 243 post COVID-19 patients were under observation, depending on the therapy, the patients were divided into 4 groups: group 0 – group (n=60) – therapy without hepatoprotectors; ursodeoxycholic acid group (n=61) – ursodeoxycholic acid was included in therapy; glycyrrhizic acid and phospholipids group (n=63) – glycyrrhizic acid and phospholipids in the form of Phosphogliv tablets are included in therapy; group ademeteonin (n=59) – ademeteonin is included in therapy. The control examination was carried out a month later. The control group consisted of 20 healthy individuals. To assess the functional state of the liver in the blood of patients, the enzymes alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamylaminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, total and direct bilirubin, albumin was determined. **Conclusion.** In patients in the early rehabilitation period of COVID-19, there are increase in the levels of enzymes alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase and bilirubin in the blood, which indicates functional liver disorders. The use of hepatoprotectors makes it possible to increase the positive effect of rehabilitation on the severity of markers of cytolytic and cholestatic syndromes. Ursodeoxycholic acid has the most pronounced effect on normalization of alanine aminotransferase, total and direct bilirubin levels.

Key words: hepatoprotectors, COVID-19, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, phospholipids.

Введение. В 2020 году Всемирная организация здравоохранения присвоила официальное название SARS-CoV-2-инфекции COVID-19 [1]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что MERS-CoV и SARS-CoV вызывают повреждение паренхиматозных органов, в том числе повреждение печени у больных с COVID-19. Одним из возможных факторов развития печеночной недостаточности рассматривается вирус-индуцированное влияние на гепатоциты и холангиоциты [2,3]. Прямое вирусное повреждение печени можно обнаружить в инфекционном периоде, воспалительное и токсическое повреждение может развиваться как в остром периоде, так и в постинфекционной фазе на фоне реабилитационного периода [4,5].

Цель исследования: изучить влияние различных гепатопротекторов на функциональное состояние печени у больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 243 больных, перенесших COVID-19 в возрасте 18-60 лет. Критериями включения в исследование были: перенесенный не ранее 10 дней до включения в исследование ПЦР-верифицированный COVID-19; к моменту включения в исследование ПЦР-верифицированный COVID-19-негативный статус, отрицательные маркеры репликации вирусов гепатитов и ПЦР были отрицательны и ремиссия не менее 6 месяцев аутоиммунных гепатитов. В качестве контрольной группы (КГ) обследованы 20 здоровых добровольцев, не переносивших COVID-19 и без признаков патологии органов дыхания и гепатобилиарной зоны.

Все больные были распределены на терапевтические 4 группы: группа 0 – группа активного наблюдения (n=60) – терапевтическая тактика соответственно компонентам постковидного синдрома, без применения гепатопротекторов; группа урсодезоксихолевая кислота (n=61) – в состав терапии дополнительно включена урсодезоксихолевая кислота в виде капсул в дозе 10мг/кг; группа глицирризиновая кислота и фосфолипиды (n=63) – в состав терапии дополнительно включены глицирризиновая кислота и фосфолипиды в виде таблеток - 6 таблеток в сутки; группа адемтеонин (n=59) – в состав терапии дополнительно включен адемтеонин в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой - 2 таблетки в сутки. Контрольное обследование проводили через месяц.

Ферменты в сыворотке крови аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамил-амино-трансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, билирубин общий и прямой, альбумин определялись на автоматическом анализаторе BS-200. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все данные, полученные в исследовании, занесли в сводные таблицы Excel. После распределения данных по группам сравнения рассчитывались групповые средние и их стандартные ошибки. Динамическое сравнение проводилось с использованием парного критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Для оценки функционального состояния печени определяли маркеры цитолитического синдрома: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа. Активность этих ферментов у больных была значительно повышена по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Наиболее выраженным была элевация аланинаминотрансфераза – почти в 10 раз превышающая средние значения в контрольной группе. Холестатический синдром оценивался по концентрации билирубина в периферической крови, которая достоверно превышала показатель, регистрируемый в контрольной группе ($p < 0,001$). Увеличение концентрации билирубина отмечалось преимущественно за счет прямой фракции ($14,65 \pm 0,35$ ммоль/л против $1,80 \pm 0,22$ ммоль/л в контрольной группе, $p < 0,001$), которая составила $34,78 \pm 0,62\%$ от общего количества билирубина. Это свидетельствует о выраженном холестатическом синдроме, объясняемом наличием рецепторов ангиотензинпревращающего фермента на мембране холангиоцитов, что делает их мишенью для прямого вирусного поражения при коронавирусной инфекции. Наблюдаемая динамика свидетельствует об реверсии патологического синдрома [6,7,8,9]. Также маркерами холестатического синдрома, используемыми в настоящем исследовании были активность в периферической крови щелочной фосфатазы и гамма-глутамил-амино-трансферазы, которые были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Концентрация альбумина в периферической крови у больных, перенесших COVID-19, была снижена ($p < 0,001$ достоверность различия с контрольной группой), что, вероятно, связано с потреблением альбумина в экссудативной фазе воспаления, пропотеванием в межклеточное пространство в связи с увеличением сосудистой проницаемости, связанной с высокой концентрацией противовоспалительных медиаторов и эндотелиальной дисфункцией, а также, помимо «гиперальбуминемии потребления» снижение концентрации альбумина может быть патогенетически связано с нарушением белковосинтезирующей функции печени, как компонента печено-клеточной недостаточности [6,10].

Сравнительный анализ динамики показателей в терапевтических группах (табл.2) показала, что при исходно сопоставимых величинах всех исследуемых биохимических маркеров, которые, как описано выше, достоверно отличались от показателей контрольной группы и демонстрировали наличие цитолитического, холестатического синдромов и гипоальбуминемии, динамика их была хоть одно-

направленной, но для некоторых показателей различалась между группами.

Относительная динамика лактатдегидрогеназы в группе адемтеонин была достоверно ниже, чем в группе 0, в остальных группах изменения были сопоставимыми. Однако, такие различия в динамике, не привели к различию в достигнутых показателях: к концу периода наблюдения активность лактатдегидрогеназы в сыворотке периферической крови у больных всех терапевтических групп была сопоставима.

Динамика аспартатаминотрансферазы во всех терапевтических группах была сопоставима, что привело к достижению сопоставимых результатов в конце периода наблюдения.

Относительная динамика аланинаминотрансферазы у группе 0 была достоверно меньшей, чем в остальных терапевтических группах (достоверность различия с группой урсодезоксихолевая кислота – $p < 0,001$, с группами адемтеонин и глицирризиновая кислота и фосфолипиды – $p < 0,01$). Динамика в группе урсодезоксихолевая кислота достоверно превышала динамику не только в группе 0, но и в группе глицирризиновая кислота и фосфолипиды ($p < 0,05$). В результате к концу периода наблюдения в группе 0 была достигнута максимальная среди всех сравниваемых групп активность фермента ($p < 0,001$ достоверность различия со всеми остальными группами). В группе урсодезоксихолевая кислота был достигнут минимальный уровень показателя (достоверность различия с группой адемтеонин - $p < 0,05$), с группой глицирризиновая кислота и фосфолипиды ($p < 0,001$).

Таким образом, исследование показало меньшую выраженность цитолитического синдрома, достигнутую к концу периода наблюдения, на фоне применения урсодезоксихолевой кислоты, меньшую и сопоставимую – на фоне применения глицирризиновой кислоты и фосфолипидов и адемтеонина. В группе больных, перенесших COVID-19, не принимающих гепатопротекторы, эффективность реабилитации в аспекте цитолитического синдрома была минимальной.

Динамика концентрации прямого билирубина была сопоставимой во всех терапевтических группах. Как и достигнутая к концу периода наблюдения концентрация (табл. 2). Однако концентрация общего билирубина показала различия: в группе урсодезоксихолевая кислота относительная динамика показателя достоверно превышала динамику в остальных группах ($p < 0,001$ достоверность различия с остальными группами). В результате достигнутая концентрация общего билирубина в группе урсодезоксихолевая кислота оказалась достоверно меньшей, чем в остальных группах ($p < 0,01$ достоверность различия с группой 0 и $p < 0,05$ – с группами глицирризиновая кислота и фосфолипиды и адемтеонин).

Относительная динамика активности гамма глутамиламинотрансферазы у больных, не принимавших гепатопротекторы (группа 0), была меньшей, чем в остальных группах ($p < 0,001$ достоверность различия с остальными группами). В результате к концу периода наблюдения активность в перифери-

ческой крови в группах применения гепатопротекторов достигнуты сопоставимые значения активности гамма глутамиламинотрансферазы в периферической крови, которые были ниже, чем в группе 0 ($p < 0,001$ достоверность различия группы 0 со всеми остальными группами). Относительная динамика активности щелочной фосфатазы в периферической крови была максимальной в группе адемтеонин ($p < 0,001$ достоверность различия с группами 0 и глицирризиновая кислота и фосфолипиды и $p < 0,05$ достоверность различия с группой урсодезоксихолевая кислота). В группе урсодезоксихолевая кислота относительная динамика достоверно превышала динамику в группах 0 и глицирризиновая кислота и фосфолипиды ($p < 0,001$), а в группе глицирризиновая кислота и фосфолипиды – большей, чем в группе 0 ($p < 0,001$). В результате, несмотря на статистически достоверные отличия относительной динамики активности щелочной фосфатазы в сыворотки периферической крови, к концу периода наблюдения было достигнуто достоверное различие между группами 0 и урсодезоксихолевая кислота с преимуществом у больных группы урсодезоксихолевая кислота ($p < 0,001$). Таким образом, анализ динамики маркеров холестатического синдрома показал преимущество применения изучаемых гепатопротекторов над наблюдательной тактикой, а среди гепатопротекторов – преимущество урсодезоксихолевая кислота над глицирризиновая кислота и фосфолипиды, и адемтеонин, а также преимущество адемтеонин над глицирризиновая кислота и фосфолипиды.

Таблица 1
Биохимические маркеры функционального состояния печени
в раннем реабилитационном периоде COVID-19
Table 1
Biochemical markers of the functional state of the liver
in the early rehabilitation period COVID-19

Показатель	КГ (n=20)	Основная группа (n=243)
Аланинаминотрансфераза, ед/л	26,00±1,82	254,67±7,99***
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	24,85±1,09	83,07±2,04***
Гамма глутамиламинотрансфераза, ед/л	28,10±2,33	88,32±0,93***
Щелочная фосфатаза, ед/л	80,75±4,57	187,84±7,25***
Лактатдегидрогеназа, ед/л	115,70±12,57	472,33±36,46***
билирубин общий, ммоль/л	16,95±0,69	41,78±0,60***
билирубин прямой, ммоль/л	1,80±0,22	14,65±0,35***
Альбумин, г/л	50,20±1,77	33,70±0,48***

Примечание: * - достоверность различия с контрольной группой, один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$
Note: * - the significance of the difference with the control group, one character – $p < 0.05$, two characters – $p < 0.01$, three characters – $p < 0.001$

Таблица 2

Динамика маркеров функционального состояния печени в раннем реабилитационном периоде COVID-19 в различных терапевтических группах
(в числителе – исходные данные, в знаменателе – данные в конце месяца наблюдения)

Table 2

Dynamics of liver functional status markers in the early rehabilitation period of COVID-19 in various therapeutic groups
(in the numerator – initial data, in the denominator – data at the end of the month of observation)

Показатель	Группа 0 (n=60)	Группа урсодезоксихолевая кислота (n=61)	Группа Глицирризиновая кислота и фосфолипиды (n=63)	Группа Адеметеонин (n=59)
Лактатдегидрогеназа, ед/л	372,80±56,80### 319,57±56,82####\$\$	463,11±74,18### 409,37±73,36####\$\$	557,22±91,26### 500,65±91,25####\$\$	492,44±61,65### 437,87±61,96####\$\$
Аланинаминотрансфераза, ед/л	255,58±15,21### 99,33±2,75####\$\$	235,56±10,33### 58,93±3,00####\$\$	262,79±17,17### 75,22±2,39####\$\$	264,85±19,91### 71,19±2,51####\$\$
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	86,46±3,60### 47,48±2,09####\$\$	77,71±4,01### 40,89±1,99####\$\$	80,91±4,46### 43,33±1,99####\$\$	87,46±4,11### 45,36±1,87####\$\$
Гамма глутамил-аминотрансфераза, ед/л	88,31±1,71### 69,48±2,16####\$\$	87,22±1,90### 51,23±2,26####\$\$	88,62±1,77### 49,61±1,81####\$\$	89,15±2,09### 50,14±2,13####\$\$
Щелочная фосфотаза, ед/л	195,53±15,40### 160,93±15,06####\$\$	165,82±9,16### 98,69±9,36####\$\$	194,27±15,88### 139,65±15,50####\$\$	195,93±16,37### 107,46±16,01####\$\$
Билирубин общий, ммоль/л	41,75±1,21### 25,71±1,37####\$\$	41,96±1,21### 18,81±1,13####\$\$	41,58±1,16### 24,30±1,28####\$\$	41,82±1,22### 23,15±1,13####\$\$
Билирубин прямой, ммоль/л	14,45±0,65### 3,93±0,15####\$\$	14,21±0,73### 3,18±0,14####\$\$	14,56±0,64### 3,78±0,17####\$\$	15,38±0,76### 3,63±0,15####\$\$
Альбумин, г/л	34,53±1,02### 53,68±1,10####\$\$	33,75±1,01### 53,16±1,03####\$\$	33,60±0,88### 53,19±0,95####\$\$	32,92±0,95### 52,34±0,97####\$\$

Примечание: * - достоверность различия с группой 0, ^ - достоверность различия с группой урсодезоксихолевая кислота, @ - достоверность различия с группой глицирризиновая кислота и фосфолипиды, # - достоверность различия с контрольной группой, \$ - достоверность различия с исходными данными. Один знак - p<0,05, два знака - p<0,01, три знака –p<0,001
Note: * - the reliability of the difference with group 0, ^ - the reliability of the difference with the ursodeoxycholic acid group, @ - the reliability of the difference with the glycyrrhizic acid and phospholipids group, # - the reliability of the difference with the control group \$ - the reliability of the difference with the initial data. One character - p<0.05, two characters - p<0.01, three characters –p<0.001

Заключение. У больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19 отмечаются повышение уровня ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфотазы и билирубина в крови, что свидетельствует о функциональных нарушениях печени. Применение гепатопротекторов позволяет увеличить положительный эффект реабилитации, снизить выраженность маркеров цитолитического и холестатического синдромов. Наиболее выраженное влияние на нормализацию уровня аланинаминотрансферазы и общего и прямого билирубина оказывает урсодезоксихолевая кислота.

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.

- Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. Архив внутренней медицины [Ilchenko LYu, Nikitin IG, Fedorov IG. COVID-19 i porajenie pecheni [COVID-19 and liver damage]. Arxiv vnutrenney mediciny [Archive of Internal Medicine]. 2020; 10(3): 188-197. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197
- 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; 395(10224):507-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Xu L, Liu J, Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver Int. 2020;40(5):998-1004. DOI: 10.1111/liv.14435
- El Ouali S, Romero-Marrero C, Regueiro M. Hepatic manifestations of COVID-19. Cleve Clin J Med. 2020. DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc061
- Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Poucke SV, Liu WY, Zheng MH. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic

- Strategies. *J ClinTranslHepatol.* 2020; 8:18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018
6. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy ClinImmunol.* 2020). 146: 110–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
 7. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, Catana MA, Cargill T, Dhanasekaran R, García-Juárez I, Hagström H, Kennedy JM, Marshall A, Masson S, Mercer CJ, Perumalswami PV, Ruiz I, Thaker S, Ufere NN, Barnes E, Barritt AS 4th, Moon AM. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *LancetGastroenterolHepatol.* 2020; 5: 1008–1016. DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30271-5
 8. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, Viazis N, Liatsos C, Mantzaris GJ. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 4579–4588. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579
 9. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, Lv T, Liang J, Zhang Q, Xu W, Xie Y, Wang X, Yuan Z, Zhang R, Lin X. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell.* 2020; 11: 771–775. DOI: 10.1007/s13238-020-00718-6
 10. Wang Y, Shi L, Wang Y, Yang H. An updated meta-analysis of AST and ALT levels and the mortality of COVID-19 patients. *Am J Emerg Med.* (2021); 40: 208–209. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.063

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ МОНГОЛИИ

САМБУУДОРЖ ДАШЛХУНДЭВ, ORCID ID: 0000-0002-8251-2266; аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2, тел. +7-999-848-49-75, e-mail: dashikhundevsambuudorj@gmail.com

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Scopus Author ID 57204471176, SPIN-код: 3229-1913, AuthorID: 210271, докт. мед. наук, профессор, проректор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-987-213-67-12, e-mail: alexs_shu@mail.ru

КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Scopus Author ID 7006781195; SPIN-код: 5181-8547, AuthorID: 250753, докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2, тел. +7-910-508-10-45, e-mail: konovalov_oe@mail.ru

Реферат. Введение. Совершенствование помощи лицам пожилого и старческого возраста требует оценки не только состояния здоровья, но и их социального благополучия, а также образа жизни, включая отношение к своему здоровью. **Цель исследования.** Изучить медико-социальные характеристики, включая особенности образа жизни, пациентов гериатрического профиля, обратившихся в медицинские организации Монголии. **Материал и методы.** С помощью специально разработанной анкеты проведен социологический опрос 726 респондентов старше трудоспособного возраста, обратившихся в больницы аймаков или сомон, в геронтологический центр Улан-Батора или гериатрические кабинеты районных медицинских центров Монголии. Изучались медико-социальные характеристики лиц пожилого и старческого возраста, их субъективная оценка и отношение к собственному здоровью, а также медицинская активность. **Результаты.** Респонденты пожилого и старческого возраста считали, что на их здоровье основное влияние оказывают образ жизни, качество медицинской помощи, отношение в семье и материальное положение. Несмотря на то, что почти у всех опрошенных регистрировалось несколько хронических заболеваний, у них была выявлена недостаточная медицинская активность. При этом многие редко и нерегулярно обращались за медицинской помощью, не всегда следовали получаемым профилактическим рекомендациям, ничего не предпринимали для сохранения и укрепления своего здоровья, курили и употребляли алкоголь. Кроме того, степень подвижности, самообслуживания и физической активности опрошенных свидетельствовала о довольно низкой социально-психологической адаптации. **Выводы.** Полученные результаты позволяют скорректировать основные направления дальнейшей реализации мероприятий по здоровьесбережению лиц пожилого и старческого возраста в Монголии в современных условиях.

Ключевые слова: население Монголии, возраст старше трудоспособного, социологический опрос, медико-социальные характеристики.

Для ссылки: Дашлхундэв С., Шулаев А.В., Коновалов О.Е. Медико-социальные характеристики пациентов гериатрического профиля в медицинских организациях Монголии // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.27-31. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).27-31.

MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF GERIATRIC PATIENTS IN MEDICAL ORGANIZATIONS OF MONGOLIA

DASHLHUNDEV SAMBUUDORJ, ORCID ID: 0000-0002-8251-2266; postgraduate student of the Department of Public Health, Health Care and Hygiene of the Medical Institute of Russian University of Peoples' Friendship, Russia, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 10, bldg. 2, e-mail: dashikhundevsambuudorj@gmail.com

SHULAEV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Scopus Author ID 57313158200, SPIN-код: 3229-1913, AuthorID: 210271, D. Med. Sci, professor, vice-Rector for Clinical Work, Head of the Department of General Hygiene of Kazan State Medical University, Russia, Kazan, st. Butlerova, 49, e-mail: alexs_shu@mail.ru

KONVALOV OLEG EV., ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Scopus Author ID 7006781195; SPIN-код: 5181-8547, AuthorID: 250753, D. Med. Sci, professor of the Department of Public Health, Health Care and Hygiene of the Russian University of Peoples' Friendship, Russia, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 10, bldg. 2, e-mail: konovalov_oe@mail.ru

Abstract. Introduction. Improving care for the elderly and senile requires an assessment of not only their health status, but also their social well-being, as well as their lifestyle, including their attitude to their health. **Aim.** To study the medical and social characteristics, including lifestyle features, of geriatric patients who admitted to the medical organizations in Mongolia. **Material and methods.** With the help of a specially designed questionnaire, a sociological survey was conducted of 726 respondents older than working age, who applied to aimak or soum hospitals, to the gerontological center of Ulaanbaatar or geriatric rooms of district medical centers in Mongolia. We studied the medical and social characteristics of elderly and senile people, their subjective assessment and attitude to their own health, as well as medical activity. **Results and discussion.** Respondents of elderly and senile age believed that their health is mainly influenced by lifestyle, quality of medical care, family relations and financial situation. Despite the fact that almost all respondents had several chronic diseases, they showed insufficient medical activity. At the same time, many rarely and irregularly sought medical help, did not always follow the preventive recommendations they received, did nothing to maintain and improve their health, smoked and drank alcohol. In addition, the degree of mobility, self-service and physical activity of the respondents indicated a rather low socio-psychological adaptation. **Conclusion.** The results obtained will make it possible to correct the main directions for further implementation of measures for the health protection of the elderly and senile in Mongolia in modern conditions.

Key words: population of Mongolia, age older than working age, sociological survey, medical and social characteristics.

Введение. Все страны признают необратимость демографического старения населения и, как следствие, важность изменения приоритетов при разработке социальной политики и механизмов ее реализации. Одним из пропорциональных ответов на вызовы глобального старения выступает создание условий, обеспечивающих максимальную автономность и активность, а также социальную поддержку пожилых людей и возможность быть активными [1-4]. Кроме того, особенности состояния здоровья пожилых людей настоятельно требуют оказания им не только соответствующей медицинской, но и социальной помощи.

В работах современных авторов представлены результаты изучения социально-психологических аспектов старости, влияния физической активности на качество жизни пожилых людей, перспективы развития их занятости в современном обществе [5-7]. При этом традиционно выделяют три основные проблемы, которые требуют решения для более качественной жизни людей старшего возраста: психологические, физиологические и социальной адаптации [8-11].

При работе по укреплению здоровья населения, в том числе пожилого и старческого возраста, важно знать целевую профилактическую направленность здоровьесбережения этой группы населения, которая зависит как от перечня ведущих заболеваний, так и основных факторов риска их развития и прогрессирования, которые связаны с образом жизни.

Цель исследования. Изучить медико-социальные характеристики, включая особенности образа жизни, пациентов гериатрического профиля, обратившихся в медицинские организации Монголии.

Материалы и методы. В течение 2020-2021 гг. было проведено выборочное медико-социологическое исследование - опрос лиц старше трудоспособного возраста, проживающих в различных регионах Монголии. Дизайн исследования: одноцентровое, нерандомизированное, неконтролируемое. Определение репрезентативной выборки проводили по таблице В.И. Паниотто.

Основными критериями включения были возраст старше трудоспособного, наличие информированного согласия и отсутствие психических заболеваний у респондентов, которые могли бы повлиять на адекватность ответов.

Анкета разработана на кафедре общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН) и состояла из следующих блоков вопросов: демографические и социально-профессиональные характеристики респондентов; условия проживания и материальное состояние; мнение о своем здоровье; образ жизни, в том числе медицинская активность.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом медицинского института РУДН. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В ходе исследования был проведен социологический опрос 726 респондентов в возрасте от 55 лет и старше (75 из них пребывали в доме-интернате), проживающих в 19 аймаках Монголии (46,4 % опрошенных жили в городах, 53,6% - в аймаках и сомонах). Все опрошенные являлись пациентами больниц аймаков (областей) или сомонов (районов), геронтологического центра в Улан-Баторе или гериатрических кабинетов районных медицинских центров. Наибольшую долю (48,5%) составили лица в возрасте 55 лет - 64 года. На долю возрастной группы 65-74 лет приходилось 33,2%, 75 лет и старше - 18,3%. Среди опрошенных преобладали лица женского пола - 64,5%.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа (метод Спирмена). Использовался пакет статистических программ Statistica v.6.1. и Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение. Большинство респондентов (29,3%) имели общее среднее, 24,4% - высшее, 16,4% - среднее специальное, 16,3% - неполное среднее и начальное, а 3,6% были без образования.

Установлено, что большинство (83,6%) опрошенных имели определенную профессию: 16,4% были работниками сельского хозяйства, 11,8% - транспорта; 10,7% - строительства и жилищно-коммунального хозяйства, 10,1% - образования и науки, 8,0% - здравоохранения, 26,7% опрошенных были работниками других профессий.

Местом жительства наибольшей доли пожилых людей был частный дом (33,5%), 27,8% - отдельная квартира, 26,7% - монгольская юрта, 10,3% - дом для пожилых людей и 1,7% - коммунальная квартира. На момент проведения опроса 49,3% респондентов, проживали с супругом/супругой, 27,9% - с детьми и внуками, 10,3% - одиноко проживающие пенсионеры составили 11,2%, остальные находились в доме для пожилых людей.

Состояли в браке 68% респондентов, проживающих вне дома-интерната, а в доме-интернате только 6,7%. По мнению респондентов, взаимоотношения в семье были хорошими в 55,9% случаев, очень хорошими - в 29,6%, удовлетворительными - в 13,8%, плохими - в 0,7%. При этом чувствовали себя одинокими 28,2% опрошенных.

Анализ результатов анкетирования о материальном положении показал, что ежемесячный доход меньше 300 тыс. тугриков (один тугрик равен примерно 5 копейкам) имели 14,7%; 300-500 тыс. - 38,8%; 500-700 тыс. - 20,5%; 700-900 тыс. - 11,7%; более 900 тыс. - 14,2% тугриков. Двухразовым горячим питанием были обеспечены 55,6% пенсионеров. Четыре раза в день принимали горячую пищу только 1,7% респондентов, один раз - 21,2%, три раза - 21,5%, более трех раз в день - 15,2% пенсионеров.

Установлено, что с увеличением возраста достоверно уменьшается доля пенсионеров, относящихся к жизни с оптимизмом ($r = -0,4321$). Многие пожилые люди сообщили, что-либо периодически (67,5%), либо систематически (4,5%) подвержены неблагоприятным воздействиям. Чаще всего это были проблемы со здоровьем – 47,4%. Назывались такие причины как проблемы в семье, одиночество, финансовые трудности и другие (рис. 1).

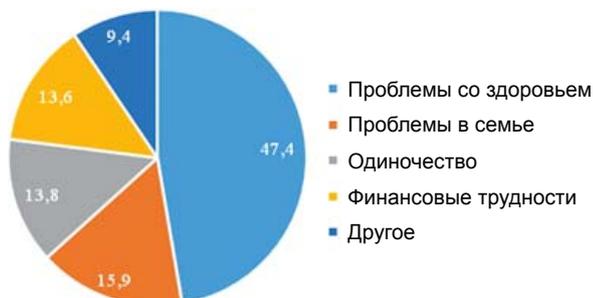


Рис. 1. Распределение респондентов по причинам неблагоприятных воздействий (в %)

Fig. 1. Distribution of respondents by cause of adverse effects (in %)

Согласно полученным данным, только 14,2% опрошенных оценивают свое здоровье как хорошее (рис. 2). При этом выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы мнения о хорошем здоровье и возрастом респондентов ($r = -0,342$).

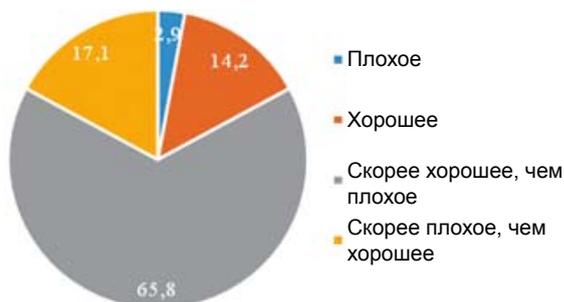


Рис. 2. Структура мнения респондентов о состоянии своего здоровья (в %)

Fig. 2. Structure of respondents' opinions about their state of health (in %)

Почти у всех респондентов регистрировалось несколько хронических заболеваний, наиболее

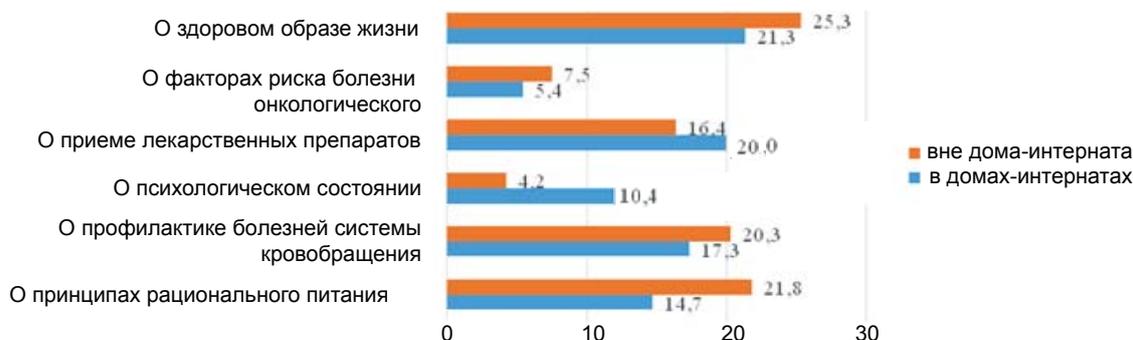


Рис. 3. Распределение респондентов по нуждаемости в различных видах медицинских знаний (на 100 опрошенных)

Fig. 3. Distribution of respondents according to their need for various types of medical knowledge (per 100 respondents)

распространенными среди них были болезни мочеполовой системы, системы кровообращения, костно-мышечной системы и соединительной ткани и органов пищеварения.

Большинство пенсионеров (39,8%) лечились в больницах аймака и сомона, 14,5% - в районных медицинских центрах, 13,4% - в центральных больницах, 12,7% - в геронтологическом центре, 7,7% - в частно-коммерческих, 6,3% - во всех без исключения и только 3% - в гериатрических кабинетах районных медицинских центров. Результаты проводимого лечения 82,2% респондентов оценили в основном положительно. Следует отметить, что результативность лечения у опрошенных лиц пожилого возраста зависела от оценки общего состояния здоровья ($r=0,465$).

Установлено, что за скорой медицинской помощью несколько раз в месяц обращались 8,1%, а несколько раз в неделю 1,9% опрошенных.

Всегда следовали получаемым профилактическим рекомендациям 51,4%, а 44,5% - относились к ним «в целом положительно». Школу для больных пожилого возраста посещали только 20,1% больных. При этом, была установлена зависимость посещения указанной школы от места проживания ($r=0,632$), возраста респондентов ($r=0,423$), обращаемости к врачу-гериатру ($r=0,371$) и регулярности медицинских осмотров ($r=0,351$).

В ходе выполнения исследования установлено, что с увеличением возраста снижается доля лиц пожилого и старческого возраста, способных себя обслуживать самостоятельно. Так, в возрастной группе до 65 лет они составляли 75,8%, а в возрасте 75 лет и старше – уже только 48,1%. Большинство лиц старше трудоспособного возраста (86,8%) на момент опроса не работали.

Уровень своих знаний по профилактике болезней достаточным считали 44,3% респондентов, не достаточным – 30,9%, затруднились ответить на этот вопрос – 24,8%.

Обращает внимание то обстоятельство, что лица, проживающие в домах-интернатах, значительно отличались по нуждаемости в медицинских знаниях, однако различия в основном не имели статистически значимый характер ($p>0,05$), кроме нуждаемости в знаниях о психологическом состоянии (рис. 3).

Респонденты хотели бы получать знания о профилактике заболеваний, прежде всего, в ходе беседы с врачом (в 56,6% случаев) и из средств массовой информации (в 31,5%), значительно реже – из научно-популярной литературы (в 4%), санбюллетеней (в 3,3%), лекций для населения (в 2,6%) и прочих источников (в 1,9%).

На вопрос «Что Вы предпринимаете для сохранения своего здоровья и профилактики заболеваний?» 20,8% респондентов ответили, что здоровое питание. Вместе с этим, регулярно обращались к врачам и выполняли их рекомендации - 20,1%, регулярно занимались физкультурой, спортом - 14,6%, отказались от вредных привычек 13,4% опрошенных. Кроме того, сообщили об отдыхе в санатории - 11,4%, проводили ежедневные прогулки на свежем воздухе - 9,6%, ничего не предпринимает - 9,4% респондентов.

При проведении анкетирования была определена распространенность употребления алкоголя и курения среди лиц пожилого возраста. Установлено, что среди опрошенных на момент проведения анкетирования продолжали курить 13,9% пенсионеров, изредка – 4,8%, курили в прошлом 4%, 77,3% опрошенных пожилых не курили. Интересным является тот факт, что 91,2% опрошенных пожилых женщин никогда не курили. Среди мужчин никогда не курили 51,9%.

Выводы. На основании проведенного социологического исследования были получены основные медико-социальные характеристики жителей Монголии старше трудоспособного возраста и выявлены особенности их образа жизни, включая отношение к своему здоровью и медицинскую активность. При этом наиболее значимой информацией явилось следующее:

– большинство лиц, принявших участие в социологическом исследовании, считали, что на их здоровье основное влияние оказывает образ жизни, качество медицинской помощи, отношение в семье и материальное положение;

– почти у всех респондентов регистрировалось несколько хронических заболеваний, наиболее распространенными среди них были болезни мочеполовой системы, системы кровообращения, костно-мышечной системы и соединительной ткани и органов пищеварения;

– установлена довольно низкая медицинская активность лиц пожилого и старческого возраста, при этом многие из них редко и нерегулярно обращались за медицинской помощью, не всегда следовали получаемым профилактическим рекомендациям, ничего не предпринимали для сохранения и укрепления своего здоровья, курили и употребляли алкоголь;

– результаты оценки степени подвижности, самообслуживания и физической активности свидетельствовали о довольно низком социальном самочувствии и социально-психологической адаптации, что определяло необходимость получения различных видов медико-социальных услуг.

Таким образом, полученные результаты позволят скорректировать основные направления дальнейшей реализации мероприятий по здоровьесбережению лиц пожилого и старческого возраста в Монголии в современных условиях.

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. Сененко А.Ш., Короткова А.В., Воробьев Р.В., Ниченко Д.И. Современные подходы к организации помощи лицам пожилого и старческого возраста: обзор международного опыта // Менеджер здравоохранения. – 2018. – № 8. – С. 52-60. [Senenko ASh, Korotkova AV, Vorob'ev RV, Nichenko DI. Sovremennye podhody k organizacii pomoshhi licam pozhilogo i starcheskogo vozrasta: obzor mezhdunarodnogo opyta [Modern approaches to organization of care to persons of elderly and senile age: a review of international experience]. Menedzher zdravoohranenija [Manager zdravoohranenija]. 2018; 8: 52-60. (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36284182>
2. Галкин К.А. Социальная политика активного долголетия в России и государствах всеобщего благосостояния Европы: опыт сравнительного анализа // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 239-252. [Galkin KA. Social'naja politika aktivnogo dolgoletija v Rossii i gosudarstvah vseobshhego blagosostojanija Evropy: opyt sravnitel'nogo analiza [Social policy of active aging in Russia and European welfare states: Comparative analysis]. Jekonomicheskie i social'nye peremeny: fakty, tendencii, prognoz [Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast]. 2022; 15(2): 239-252. (in Russ.)]. DOI 10.15838/esc.2022.2.80.15.
3. Кочетков С.С. Социальная практика повышения социальной активности пожилых людей // E-Scio. – 2022. – Т. 66, № 3. – С. 727-731. [Kochetkov SS. Social'naja praktika povyshenija social'noj aktivnosti pozhilyh ljudej [Social practice of increasing social activity of the elderly]. E-Scio. 2022; 66(3): 727-731. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnaya-praktika-povysheniya-sotsialnoj-aktivnosti-pozhilyh-lyudej>
4. Родионова В.И., Швачкина Л.А., Санков И.Д., Биланик М.Ю. Пожилые люди как объект исследования социальной работы // Глобализация социально-экономических процессов в условиях цифровизации и устойчивой трансформации бизнес-среды: сборник материалов Международной научно-практической конференции, Ставрополь, 14–15 февраля 2022 года. – Ставрополь: Издательство «АГРУС», 2022. – С. 573-577. [Rodionova VI, Shvachkina LA, Sankov ID, Bilanik MJu. Pozhilye ljudi kak ob'ekt issledovanija social'noj raboty. Globalizacija social'no-jekonomicheskikh processov v uslovijah cifrovizacii i ustojchivoj transformacii biznes-sredy: sbornik materialov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, Stavropol', 14–15 fevralja 2022 goda [Older people as an object of research on social work//Globalization of socio-

- economic processes in the context of digitalization and sustainable transformation of the business environment: a collection of materials from the International Scientific and Practical Conference, Stavropol, February 14-15, 2022]. Stavropol': Izdatel'stvo "AGRUS" [Stavropol Territory: Publisher "AGRUS"]; 2022: 573-577. (in Russ.).
5. Izenkova AK, Rakhmatullina AT, Izenkova AK, Tolegenova AS. Is there any need for gender oriented employment policy for the elderly? Вестник университета «Туран». 2022; 1(93): 103-111. DOI 10.46914/1562-2959-2022-1-1-103-111
 6. Banerjee D, Javed A, Rao GP, Javed A, Saha G, Pradhan SN. The WPA-IPS-SPF-AFPA Joint Panel Discussion Organized by the IPA: Voices from South Asia Regarding Older People's Mental Health Advocacy and Services. Consortium Psychiatricum. 2022; 3(1): 92-97. DOI 10.17816/CP147
 7. Haz-Gomez FE, Manzanera-Roman S. Egovernment and digital gap among the elderly in Spain. 2022; 44-47.
 8. Левендеева Л.Ю. Пожилые человек в современном обществе - его положение и проблемы // Агрейд молодежных инициатив: Обновление - 2025: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 29-30 октября 2021 года. - Ульяновск: ИП Кеншенская Виктория Валерьевна (издательство «Зебра»), 2021. - С. 37-40. [Levendeeva LJu. Pozhiloi chelovek v sovremennom obshhestve - ego polozhenie i problemy. Apgrejd molodjozhnyh iniciativ: Obnovlenie - 2025: materialy VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, Moskva, 29-30 oktjabrja 2021 goda [An elderly person in modern society - his situation and problems // Upgrade of youth initiatives: Update - 2025: materials of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Moscow, October 29-30, 2021]. Ul'janovsk: IP Ken'shenskaja Viktorija Valer'evna (izdatel'stvo "Zebra") [Ulyanovsk: individual entrepreneur Kenshenskaya Victoria Valerievna (Zebra publishing house)]. 2021; 37-40. (in Russ.).]
 9. Шибалков И.П., Недоспасова О.П. Удовлетворенность качеством жизни в российских регионах в контексте реализации ресурсного потенциала пожилых // Институциональная трансформация экономики: человек и социум (ИТЭ-ЧС 2021): Материалы VII Международной научной конференции, Томск, 21-23 октября 2021 года. - Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2021. - С. 214-215. [Shibalkov IP, Nedospasova OP. Udovletvorennost' kachestvom zhizni v rossijskih regionah v kontekste realizacii resursnogo potenciala pozhilyh // Institutional'naja transformacija jekonomiki: chelovek i socium (ITJe-ChS 2021): Materialy VII Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, Tomsk, 21-23 oktjabrja 2021 goda [Satisfaction with the quality of life in Russian regions in the context of the realization of the resource potential of the elderly. Institutional transformation of the economy: person and society (ITE-ES 2021): Materials of the VII International Scientific Conference, Tomsk, October 21-23]. Tomsk: Nacional'nyj issledovatel'skij Tomskij gosudarstvennyj universitet [Tomsk: National Research Tomsk State University]. 2021; 214-215. (in Russ.).] DOI 10.17223/978-5-907442-40-5-2021-144
 10. Илларионова В.Л. Социально-психологические аспекты исследования старости // Актуальные вопросы психологии развития и образования: Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 28-29 сентября 2021 года. - Санкт-Петербург: Ленинградский государственный университет имени А.С. Пушкина, 2022. - С. 79-86. [Illarionova VL. Social'no-psihologicheskie aspekty issledovanija starosti. Aktual'nye voprosy psihologii razvitija i obrazovanija: Sbornik materialov IV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii, Sankt-Peterburg, 28-29 sentjabrja 2021 goda [Social and psychological aspects of the study of old age. Actual issues of psychology of development and education: Collection of materials of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference, St. Petersburg, September 28-29, 2021]. Sankt-Peterburg: Leningradskij gosudarstvennyj universitet imeni A.S. Pushkina [St. Petersburg: Pushkin Leningrad State University]. 2022; 79-86. (in Russ.).]
 11. Золин И.Е. Перспективы развития занятости пожилых людей в современном российском обществе // Персонал старшего возраста как человеческий капитал современного общества: условия, возможности, ограничения: Сборник материалов дискуссионной площадки VI Всероссийского социологического конгресса, Санкт-Петербург, 09 декабря 2021 года. - Нижний Новгород: Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 2022. - С. 67-74. [Zolin IE. Perspektivy razvitija zanjatosti pozhilyh ljudej v sovremennom rossijskom obshhestve. Personal starshego vozrasta kak chelovecheskij kapital sovremennogo obshhestva: uslovija, vozmozhnosti, ogranichenija: Sbornik materialov diskussionnoj ploshhadki VI Vserossijskogo sociologicheskogo kongressa, Sankt-Peterburg, 09 dekabrja 2021 goda [Prospects for the development of employment of older people in modern Russian society//Older personnel as the human capital of modern society: conditions, opportunities, restrictions: Collection of materials from the discussion platform of the VI All-Russian Sociological Congress, St. Petersburg, December 09, 2021]. Nizhnij Novgorod: Nacional'nyj issledovatel'skij Nizhegorodskij gosudarstvennyj universitet im. N.I. Lobachevskogo [Nizhny Novgorod: National Research Nizhny Novgorod Lobachevsky State University]. 2022; 67-74. (in Russ.).] https://pure.spbu.ru/ws/portalfiles/portal/92929992/_-_-_.pdf

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАГНОЗА «ОЖИРЕНИЕ» СРЕДИ СОТРУДНИКОВ ПРАВООХРАНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

ИШКИНЕЕВ ФАРИД ИРЕКОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8551-1253; начальник Военно-врачебной комиссии Медико-санитарной части МВД России по Республике Татарстан, 420111, Россия, Казань, ул. Лобачевского д. 13, e-mail: fishkineev@mvd.ru

ИШКИНЕЕВА ФАРИДА ФАЛЕСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2372-8198; SPIN-код: 7589-4300; AuthorID: 333377; канд. соц. наук, доцент, кафедра общей и этической социологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д.18, e-mail: farida1967@mail.ru

САВЕЛЬЕВА ЖАННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1465-0664; SPIN-код: 6808-3803; Author ID: 545572; докт. социол. наук, доцент, кафедра общей и этической социологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д.18, e-mail: gedier@mail.ru

ХУСАИНОВА ЛИЛИЯ КАМИЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3469-494X; врач терапевт Военно-врачебной комиссии Медико-санитарной части МВД России по Республике Татарстан, 420111, Россия, Казань, ул. Лобачевского д. 13, e-mail: lkhusainova@mail.ru

Реферат. Введение. Вопрос распространенности заболевания среди сотрудников правоохранительных органов вызывает особую актуальность и остроту в связи с проблемами профессиональной работоспособности. В то же время эта социально-профессиональная группа не оказывалась в фокусе внимания исследователей в контексте распространенности заболевания. **Цель исследования.** Выявление динамики распространенности ожирения среди сотрудников правоохранительных органов Республики Татарстан. **Материал и методы.** Проведен статистический анализ заключений, вынесенных военно-врачебной комиссией медико-санитарной части Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан, за контрольные 1970, 1980, 1990, 2000, 2010, 2020 годы с интервалом в десять лет на наличие диагноза - «ожирение», методом сводки и группировки данных. Количество включенных в исследование освидетельствуемых в 1970 году составило 1922 человека, в 1980 году - 2928, в 1990 году - 4530, в 2000 году - 5061, в 2010 году - 4617, в 2020 году - 4109 человека. Все респонденты распределены на 3 группы: освидетельствуемые при поступлении на службу, освидетельствуемые при перемещении по службе, освидетельствуемые перед предстоящим увольнением. **Результаты.** В статье представлены данные о распространенности диагноза «ожирение» в контексте сохранения профессиональной трудоспособности и профилактики сопутствующих заболеваний сотрудников правоохранительных органов. Результаты освидетельствований кандидатов и сотрудников органов внутренних дел показали устойчивую тенденцию к росту среди них диагноза «ожирение». Эта тенденция связана с рисками не только в отношении угрозы снижения трудоспособности, так и с ростом сопутствующих заболеваний, инвалидизации и смертности как сотрудников органов внутренних дел, так и населения в целом. **Выводы.** Ожирение представляет серьезную проблему как для сохранения профессиональной трудоспособности и профилактики сопутствующих заболеваний у сотрудников органов внутренних дел, так и для системы здравоохранения в плане необходимости пересмотра социальной политики, в частности, по организации работы по профилактике и лечению заболевания.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, сотрудник правоохранительных органов, население, профилактика, военно-врачебная экспертиза.

Для ссылки: Ишкинеев Ф.И., Ишкинеева Ф.Ф., Савельева Ж.В., Хусаинова Л.К. Распространенность диагноза «ожирение» среди сотрудников правоохранительных органов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.32-37. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).32-37.

PREVALENCE OF THE DIAGNOSIS OF «OBESITY» AMONG LAW ENFORCEMENT OFFICERS

ISHKINEEV FARID I., ORCID ID: 0000-0001-8551-1253, Head of Medical Unit of Military Medical Commission of the Ministry of Internal Affairs of Russia in Tatarstan Republic, 420111, Russia, Kazan, Lobachevskogo street, 13, e-mail: fishkineev@mvd.ru

ISHKINEEVA FARIDA F., ORCID ID: 0000-0002-2372-8198; SPIN-code: 7589-4300; AuthorID: 333377, C. Soc. Sci., Associate Professor, Department of General and Ethnic Sociology, Institute of Social and Philosophic Sciences and Mass Communications, Kazan Federal University, 420008, Russia, Kazan, Kremlyovskaya street, 18, e-mail: farida1967@mail.ru

SAVELEVA ZHANNA V., ORCID ID: 0000-0003-1465-0664, SPIN-code: 6808-3803; AuthorID: 545572; D. Soc. Sci., Associate Professor, Department of General and Ethnic Sociology of Kazan Federal University, 420008, Russia, Kazan, Kremlyovskaya street, 18, e-mail: gedier@mail.ru

KHUSAINOVA LILIA K., general practitioner of the Military Medical Commission of the Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia, Lobachevsky str. 13

Abstract. Introduction. The issue of the prevalence of the disease among law enforcement officers is of particular relevance and urgency in connection with the problems of professional performance. At the same time, this socio-professional group was not in the focus of researchers' attention in the context of the prevalence of the disease. **Aim.** Identification of the dynamics of the prevalence of obesity among law enforcement officers of the Republic of Tatarstan. **Material and methods.** A statistical analysis of the conclusions issued by the military medical commission of the medical and sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Republic of Tatarstan for the control 1970, 1980, 1990, 2000, 2010, 2020 years with an interval of ten years, for the presence of a diagnosis - «obesity», by the method of summarizing and grouping data. The number of persons included in the study in 1970

amounted to 1922 people, in 1980 - 2928, in 1990 - 4530, in 2000 - 5061, in 2010 - 4617, in 2020 – 4109 people. All respondents are divided into 3 groups: those who are examined upon entering the service, those who are examined upon moving through the service, those who are examined before the upcoming dismissal. **Results and discussion.** The results of examinations of candidates and employees of the Department of Internal Affairs showed a steady trend towards an increase in the diagnosis of «obesity» among them. This trend is associated with risks not only in relation to the threat of reduced working capacity, but also with an increase in concomitant diseases, disability and mortality of both employees of the Department of Internal Affairs and the population as a whole. In addition, it poses a serious problem for the health care system. **Conclusion.** Obesity is a serious problem both for the preservation of professional ability to work and the prevention of concomitant diseases among employees of internal affairs bodies, and for the health care system in terms of the need to revise social policy, in particular, to organize work on the prevention and treatment of the disease.

Keywords: obesity, overweight, law enforcement officer, population, prevention, military medical examination.

For reference: Ishkineev FI, Ishkineeva FF, Saveleva ZV, Khusainova LK. Prevalence of the diagnosis of «obesity» among law enforcement officers. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):32-37. **DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(5).32-37.

Введение. В отличие от предшествующих эпох, человек, живущий в современной цивилизации, не имеет достаточной физической активности и живет в условиях пищевого изобилия. Проблемы гиподинамии и доступность/состав современной пищи приводят к ситуации возникновения нового в эволюции человечества заболевания - ожирение, рост которого в конце XX и начале XXI вв. по экспоненте predetermined ее интерпретацию Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в качестве пандемии.

Ожирение имеет в основе смешанные генетические и патофизиологические факторы [1]. Риски представляют отсутствие культуры питания у значительной части населения, неграмотное пищевое поведение, нарушение баланса между потребляемой пищей и затрачиваемой энергией, в том числе пищевые традиции, которые кардинальным образом изменились в России с 1990 г. [2]. Кроме того, недостаточная физическая активность, гиподинамия способствуют увеличению массы тела за счет повышенного содержания жировой ткани.

Для диагностики ожирения всемирная организация здравоохранения ориентируется на такой показатель как индекс массы тела, определяемый через отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$), и классифицирует нозологию «избыточный вес» ($\text{ИМТ} \geq 25$) и «ожирение» ($\text{ИМТ} \geq 30$). По данным этой организации, в мире в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес. В процентном отношении избыточный вес имели 39% взрослых старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин). При этом свыше 630 миллионов страдали ожирением [3]. В связи с данной тенденцией в 2017 году в рамках ВОЗ была разработана стратегия, в которой указывается на необходимость действенных мер по повышению физической активности населения [4].

В Российской Федерации рост среднего значения индекса массы тела (BMI) для взрослого населения, по данным «Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ-ВШЭ», интенсифицировался с 2001 года [5]. Среди мужчин и женщин, начиная с 2004 г., доля людей с избыточной массой тела превышает 50% [6]. По состоянию на 2018 год, согласно обследованию Росстата, 17,8% мужчин и 24,5% женщин имели ожирение, 46,9% мужчин и 34,7% лиц женского

пола – избыточную массу тела [7]. Согласно результатам проекта «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации», распространенность ожирения среди населения в возрастной группе 24-64 года составила почти 30% [8].

В Республике Татарстан на фоне общей тенденции к снижению первичной заболеваемости с 2010 по 2019 г., зафиксировано существенное увеличение базисного темпа прироста ожирения, который составил 181,4% [9]. Ожирение сопутствует возникновению диабета, ССЗ (сердечно-сосудистых заболеваний), нарушений опорно-двигательной системы, некоторых онкологических заболеваний [10]. По некоторым данным, ожирение может быть примерно в 60% случаев причиной сахарного диабета второго типа, в 17% случаев причиной артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, в 14% - остеопороза, остеоартроза, а также в 30% - желчнокаменной болезни; в 11% - рака толстого кишечника, матки и молочной железы [11].

Математические модели позволяют некоторым авторам сделать вывод не о прямых, а о U-образных связях сопряженных патологий и смертности [12]. Согласно данным С.А.Шальной и др., U-образной является взаимосвязь между ИМТ и смертностью при стандартизации на возраст; кроме того, исследователями было доказано, что при высоких значениях ИМТ риски от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин выше, чем риски от других причин смертности, у женщин такая выраженная зависимость отсутствовала [13]. При этом именно ССЗ за последние 20 лет занимают первое место в списке лидирующих причин смертности в мире, другая сопряженная с ожирением патология – диабет – также вошла в первую десятку причин смерти [14].

Особенно актуальной проблема видится в отношении представителей профессий, предполагающих хорошую физическую подготовку. Это лица, по роду деятельности занимающиеся опасными, служебно-оперативными действиями, в том числе связанными с риском для жизни. Например, работа в экстремальных условиях высокого психо-эмоционального напряжения обуславливает такую ситуацию, когда уровень заболеваемости психическими расстройствами сотрудников органов внутренних дел превышает заболеваемость населения РФ в 1,3 раза [15].

В силу того же комплекса стрессовых факторов ИБС, АГ и ФР атеросклероз в данных группах достоверно выше; также выявлен риск ССЗ у сотрудников ОВД, который сопряжен не только с возрастом, но и с профессиональной деятельностью [16]. В ходе диспансеризации из всех 22,8% сотрудников органов внутренних дел (ОВД) Казанского гарнизона с АГ, доля женщин составила 9,7%, доля мужчин - 90,2% [17].

Вопрос распространенности заболевания среди сотрудников правоохранительных органов вызывает особую актуальность и остроту в связи с проблемами профессиональной работоспособности. Ожирение и другие, связанные с ним нарушения здоровья, влияют на профессиональные навыки и трудоспособность, годность к службе сотрудников ведомства. В то же время эта социально-профессиональная группа не оказывалась в фокусе внимания исследователей в контексте распространенности заболевания.

Материалы и методы. С целью выявления динамики распространенности ожирения среди сотрудников правоохранительных органов Республики Татарстан проанализированы результаты освидетельствований военно-врачебной комиссией Медико-санитарной части Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан» (ВВК МСЧ МВД по РТ) за контрольные 1970, 1980, 1990, 2000, 2010 и 2020 годы с интервалом в десять лет, на наличие диагноза - «ожирение», произведен статистический анализ методом сводки и группировки материалов наблюдения. Количество включенных

в исследование освидетельствуемых в 1970 году составило 1922 человека, в 1980 году - 2928, в 1990 году - 4530, в 2000 году - 5061, в 2010 году - 4617, в 2020 году - 4109 человека. Все респонденты распределены на 3 группы: освидетельствуемые при поступлении на службу, освидетельствуемые при перемещении по службе, освидетельствуемые перед предстоящим увольнением.

Результаты и их обсуждение. При анализе заключений ВВК традиционно причиной признания сотрудников не годными к службе в ОВД являются заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, болезни эндокринной системы, а в последние годы также наметилась устойчивая тенденция к увеличению диагнозов «ожирение» среди различных групп освидетельствуемых.

В соответствии с алгоритмом работы ВВК, все респонденты распределены на 3 группы: освидетельствуемые при поступлении на службу, освидетельствуемые при перемещении по службе, освидетельствуемые перед предстоящим увольнением. При этом к освидетельствуемым в зависимости от условий службы предъявляются разные требования к состоянию здоровья и определяется степень годности к службе и степень годности в должности.

В таблице 1 представлена динамика численности лиц, освидетельствованных при поступлении на службу. Данные за контрольный период демонстрируют неуклонный рост численности освидетельствуемых с диагнозом «ожирение».

Таблица 1

Динамика численности лиц, освидетельствованных при поступлении на службу

Table 1

Dynamics of the number of persons examined for admission to the service

Год	1970		1980		1990		2000		2010		2020	
	чел.	%										
Освидетельствовано всего	1325	100	2017	100	3663	100	2416	100	1995	100	2730	100
Ожирение всего	1	0,07	3	0,15	6	0,2	27	1,1	88	4,4	256	9,4
Степень ожирения от общего числа лиц с ожирением по годам, абс.число /проценты												
Ожирение 1 степени	1	100	1	33,3	5	83,3	24	88,9	70	79,5	176	68,7
Ожирение 2 степени	-	-	2	66,7	-	-	-	-	15	17	69	26,9
Ожирение 3 степени	-	-	-	-	1	16,7	3	11,1	3	3,4	10	3,9
Ожирение 4 степени	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,4

В 1970 году такой диагноз был выставлен только одному человеку, поступавшему на службу, в 1980г. - троим, 1990г. - шестерым, 2000г. - 27 лицам, 2010г. - 88 лицам. В 2020 году уже 256 лицам, что составило 9,4 % от общего числа всех освидетельствованных. Фактически каждый десятый освидетельствуемый в 2020 году при приеме на службу имел ту или иную степень ожирения. Это преимущественно молодые люди в возрасте до 30 лет (прием в ОВД осуществляется до 36 лет, основной контингент поступающих молодые люди в возрасте 20-25 лет). По степени ожирения тоже прослеживается определенная негативная динамика, если до 2000 года это преимущественно первая степень, то в 2020

году около трети от всех освидетельствованных с диагнозом ожирение уже имеют ожирение второй степени и появляются прецеденты, категории лиц с третьей и даже четвертой степенью ожирения. Все это в совокупности демонстрирует значимые изменения в состоянии здоровья населения на популяционном уровне.

Как результат, в 2000 году из освидетельствуемых при приеме на службу появляется категория признанных не годными к службе по диагнозу «ожирение», таких в 2000 году было 3 человека, в 2020 году их уже - 11 чел. Признаны не годными к службе в должности в 2010 год - 7 человек, а в 2020 - 29 человек.

Таблица 2

Динамика численности сотрудников, освидетельствованных при перемещении по службе, в том числе с диагнозом «ожирение»

Table 2

Dynamics of the number of employees examined during the transfer of service, including those diagnosed with obesity, for the period from 2000 to 2020

Год	2000		2010		2020	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%
абс.число /проценты						
Освидетельствовано всего	2005		1937		1002	
Ожирение всего	26	1,3	134	6,9	140	13,9
Степень ожирения от общего числа лиц с ожирением по годам, абс.число /проценты						
Ожирение 1 степени	14	53,8	80	59,8	93	66,4
Ожирение 2 степени	10	38,5	51	38	35	25
Ожирение 3 степени	1	3,8	3	2,2	9	6,4
Ожирение 4 степени	1	3,8	-	-	3	2,2

Среди освидетельствованных при перемещении по службе в 1970 году сотрудники с диагнозом ожирение отсутствовали, в 1980 году был зафиксирован всего один человек с ожирением 1 степени, в 2000 году диагноз «ожирение» было уже поставлено 26 человек, из которых 14 - с ожирением первой степени, 10 - с ожирением 2 степени и по одному 3 и 4 степени. В 2010 диагноз «ожирение» выставлен уже 134 сотрудникам, преимущественно с ожирением первой и второй степени (80 и 51 соответственно), в 2020 – 140, с ожирением первой и второй степени (93 и 35), но 12 (8,6%) сотрудников имеют третью и четвертую степень ожирения.

Таким образом, в 2020 году количество сотрудников с диагнозом «ожирение» составило 13,9% из общего числа освидетельствованных. За 20-летний период доля лиц с ожирением среди освидетельствуемых при перемещении по службе увеличилась в пять раз. Прослеживается также определенная негативная динамика и по степени ожирения среди сотрудников, освидетельствованных при перемещении по службе с диагнозом «ожирение». Признаны не годными к службе и не годными к службе в должности из-за диагноза «ожирение» в 2010 году по одному, в 2020 году уже 3 сотрудника и 6 сотрудников соответственно.

Таблица 3

Динамика численности сотрудников, освидетельствованных при увольнении, с диагнозом «ожирение»

Table 3

Dynamics of the number of employees examined during dismissal, including those diagnosed with obesity, for the period from 2000 to 2020

Год	2000		2010		2020	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Абс.число /проценты						
Освидетельствовано всего	640	100	685	100	377	100
Ожирение всего	9	1,4	123	17,8	86	22,8
Степень ожирения от общего числа лиц с ожирением по годам, абс.число /проценты						
Ожирение 1 степени	4	44,4	70	56,9	37	43
Ожирение 2 степени	2	22,3	38	30,9	31	36
Ожирение 3 степени	2	22,3	15	12,2	13	15,2
Ожирение 4 степени	1	11			5	5,8

За контрольные 1970, 1980 и 1990 гг. из общей численности 1103 освидетельствованных при увольнении только одному сотруднику ОВД был выставлен диагноз «ожирение 3 степени». Но начиная с 2000 года прослеживается устойчивый рост числа освидетельствованных с диагнозом «ожирение». Если в 2000 году таковые составляли 1,4% от общего числа освидетельствованных, то в 2010 их уже 17,8%, в 2020 – 22,8%. Это почти четверть от общего количества освидетельствованных при увольнении. Среди заболеваний в наибольшей степени, ограничивающих годность к службе в ОВД при увольнении, ожирение стало занимать лидирующие позиции.

Прослеживается также определенная негативная динамика и по степени ожирения среди увольняющихся сотрудников. Увеличивается доля освидетельствованных с более выраженной степенью ожирения. Лица с ожирением 2 степени в 2000 году составляли 22,3%, в 2010 – 30,9%, в 2020 – 36%. В 2010, 2020 годах увеличивается категория лиц с третьей и с четвертой степенью ожирения. Как результат увеличивается количество вынесенных заключений по категории не годных к службе и не годных в должности по диагнозу «ожирение». В 2020 году таких было 5 человек и 18 человек соответственно, в предыдущие контрольные годы такого

рода заключения либо не выносились, либо носили единичный характер.

Таким образом, приведённые данные по работе ВВК в динамике по контрольным годам за предыдущие пятьдесят лет демонстрируют устойчивую тенденцию к росту распространённости ожирения среди освидетельствуемых. Проблемы с укомплектованностью ОВД РФ в последнее время потребовали изменения требований к состоянию здоровья граждан при приёме на службу. Если до 2020 года для кандидатов диагноз «ожирение» было ограничением при приеме на службу, то в настоящее время внесены изменения в нормативные-правовые акты по военно-врачебной экспертизе. Кандидаты на службу в ОВД с ожирением 3 степени признаются годными к службе в ОВД на определенных должностях. С учетом динамики данного заболевания прием на службу с диагнозом «ожирение» может привести к увеличению числа увольняемых со службы по болезни с более высокой степенью ожирения, что влечет, в том числе, помимо прочего и дополнительные нагрузки на бюджет, связанные социальными выплатами.

Заключение. Ожирение становится пандемией последних десятилетий, заболевание имеет особенно негативные последствия для мужской популяции.

Результаты исследования демонстрируют тенденцию к росту распространённости ожирения как среди населения в целом, так и среди сотрудников правоохранительных органов. Данные негативные тенденции в динамике состояния здоровья сотрудников ОВД являются значимыми факторами риска как с точки зрения ресурса индивидуального здоровья, сопряженных с ИМТ, так и с позиций ограниченности потенциала физической подготовки для эффективного выполнения профессиональных функций.

В связи с этим актуализируются вопросы диагностики, мониторинга и информационной работы военно-врачебных комиссий с МСЧ по профилактике заболеваний и качеству лечебно-диагностической работы. [18].

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Медико-санитарной части МВД России по Республике Татарстан.

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. Драпкина О.М., Ким О.Т., Дадаева В.А. История ожирения: от символа плодородия до глобальной проблемы общественного здравоохранения // Профилактическая медицина. – 2021. – Т.24, вып. 1. – С. 98–103. [Drapkina OM, Kim OT, Dadaeva VA. Istoriya

ozhireniya: ot simvola plodorodiya do globalnoi problemi obsh'estvennogo zdravoohraneniya [A history of obesity: from a fertility symbol to a global public health problem]. Profilakticheskaya medicina [The Russian Journal of Preventive Medicine]. 2021; 24(1): 98–10. (In Russ.)). DOI: 10.17116/profmed20212401198

2. Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А., и др. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16, вып. 1. – С. 20–26. [Leskova IV, Ershova EV, Nikitina EA, et al. Ozhirenie v Rossii: sovremennii vzglyad pod uglom socialnih problem [Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems]. Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]. 2019; 16 (1): 20–26. (In Russ.)). DOI: 10.14341/omet9988
3. Obesity and overweight. World Health Organization. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Physical activity strategy for the WHO European Region 2016–2025. WHO. 2015.
5. Григорьева М. Эпидемия избыточного веса в России // Демоскоп. – 2012. № 529 – 530. <http://www.demoscope.ru/weekly/2012/0529/tema03.php> [Grigoreva M. Epidemiya izbitочно vesa v Rossii [Overweight epidemic in Russia]. Demoskop [Demoscope]. 2012; 529–530. (In Russ.)).
6. Григорьева М.А. Социально-экономические причины и последствия распространения избыточной массы тела в России // Профилактическая медицина. – 2014. - № 5. – С.34–41. [Grigoreva MA. Socialno-ekonomicheskie prichini i posledstviya rasprostraneniya izbitочноi massi tela v Rossii [The socioeconomic causes and consequences of the prevalence of overweight in Russia]. Profilakticheskaya medicina [Preventive Medicine]. 2014; 5: 34–41. (In Russ.)). DOI: 10.17116/profmed20212409130
7. Росстат изучил рацион россиян / Федеральная служба государственной статистики. [Rosstat izuchil racion rossiyan / Federalnaya sluzhba gosudarstvennoi statistiki [Rosstat studied the diet of Russians / Federal State Statistics Service]. <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/70761> (In Russ.)).
8. Гайсёнок О.В., Александрова А.А., Савина Н.М. Выявление распространённости ожирения и оценка его взаимосвязи с сердечно-сосудистым риском по данным скрининговых программ обследования населения // Социальные аспекты здоровья населения. 2020. № 2 (66). [Gaisenok OV, Alexandrova AA, Savina NM. Viyavlenie rasprostranennosti ozhireniya i ochenka ego vzaimosvyazi s serdechno-sosudistim riskom po dannim skрининgovih programm obsledovaniya naseleniya [Prevalence of obesity and its relationship with cardiovascular risk according to data of population screening programs]. Socialnie aspekti zdorovya naseleniya [Social aspects of population health]. 2020; 66 (2): 1. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1145/30/lang,ru/> (In Russ.)). DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-2-1
9. Бочаров Е.П., Янгирова Э.Х., Фролова О.А. Вероятностный риск здоровью женщин, связанный с недостаточным потреблением пищевых веществ // Актуальные вопросы профилактической медицины

- и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: сборник тезисов VIII Межрегиональной научно-практической конференции – Казань: КГМУ, 2021 – С.13-15. [Bocharov EP, YAngirova EN, Frolova OA. Veroyatnostnii risk zdorovyu zhensh'in, svyazannii s nedostatochnim potrebleniem pish'evih vesh'estv [Probable risk to women's health associated with insufficient nutritional intake]. Aktualnie voprosi profilakticheskoi medicini i obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya: sbornik tezisov VIII Mezhr regionalnoi nauchno-prakticheskoi konferencii [Topical issues of preventive medicine and ensuring the sanitary and epidemiological welfare of the population: a collection of abstracts of the VIII Interregional scientific and practical conference]. Kazan: KGMU, 2021. 13-15. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/OMET201613-8
10. Всемирная организация здравоохранения. [Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya [World Health Organization]. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. (In Russ.)].
 11. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руденко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, вып. 1. – С. 3-8. [Razina AO, Achkasov EE, Runenko SD. Ozhirenie: sovremennii vzglyad na problemu [Obesity: the modern approach to the problem]. Ozhirenie i metabolism [Obesity and metabolism]. 2016; 13(1): 3-8. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet201613-8
 12. Максимова Т.М. Современное состояние, тенденции и перспективные оценки здоровья населения. – М.: Пер Се, 2002. – 192 с. [Maksimova TM. Sovremennoe sostoyanie, tendencii i perspektivnie ocenki zdorovya naseleniya [Current state, trends and prospective assessments of public health] Moskva: Per Se [Moscow: Per Se]. 2002; 192 p. (In Russ.)].
 13. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.3, вып. 1. – С. 44-48. [SHalnova SA, Deev AD, Balanova YA, et al. Massa tela i ee vklad v smertnost ot serdechno-sosudistih zabolevanii i vseh prichin sredi rossiiskogo naseleniya [Body weight and its impact on all-cause and cardiovascular mortality in Russia] Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2014; 13(1): 44-48 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-1-44-48
 14. Статистика о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. / Всемирная организация здравоохранения. [Statistika o vedush'ih prichinah smertnosti i invalidnosti vo vsem mire za period 2000–2019 gg.] [Statistics on the leading causes of death and disability worldwide for the period 2000–2019]. Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya [World Health Organization] (In Russ.)]. <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
 15. Соловьев А.Г., Богдасаров Е.Г., Ичитовкина Е.Г. Структура и уровни заболеваемости психическими расстройствами сотрудников органов внутренних дел // Практическая медицина. – 2019. – Том 17, вып. 3. – С. 73-78. [Solovev AG, Bogdasarov YV, Ichitovkina EG. Struktura i urovni zaboлеваemosti psichicheskimi rasstroistvami sotrudnikov organov vnutrennih del [Structure and levels of mental disorders morbidity of the employees of the internal affairs bodies]. Prakticheskaya medicina [Practical Medicine]. 2019; 17 (3): 73-78 (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-3-73-78
 16. Давхале Р.А., Потапова М.В., Амиров Н.Б. Распространенность артериальной гипертензии среди сотрудников правоохранительных органов (обзор литературы) Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6, вып. 2. – С. 66-72. [Davhale RA, Potapova MV, Amirov NB. Rasprostranennost arterialnoi gipertenzii sredi sotrudnikov pravooxranitelnih organov (obzor literaturi) [Prevalence arterial hypertension among the employees of law-enforcement bodies (review of the literature)]. Vestnik sovremennoi klinicheskoi medicini [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2013; 6 (2): 66-72. (In Russ.)]. http://vskmjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2013/Issue_2/VSKM_2013_N_2.pdf
 17. Хисамиев Р.Ш., Амиров Н.Б., Гинятуллина Л.Р. и др. Сравнительный анализ заболеваемости артериальной гипертензией и распространенности факторов риска среди сотрудников органов внутренних дел Казанского гарнизона // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 6. – С.89-95. [Hisamiev RSH, Amirov NB, Ginyatullina LR, et al. Sravnitel'nyi analiz zaboлеваemosti arterialnoi gipertenziei i rasprostranennosti faktorov riska sredi sotrudnikov organov vnutrennih del Kazanskogo garnizona [Comparative analysis of the incidence of hypertension and of the prevalence of risk factors among internal affairs bodies of Kazan garrison]. Vestnik sovremennoi klinicheskoi medicine [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016; 9 (6): 89-95. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(6).89-95
 18. Ганишев А.В. Влияние военно-врачебной комиссии на совершенствование лечебно-диагностической работы // Медицинский вестник МВД – 2015. – Т. LXXVIII, №5. – С.2-4. [Ganishev AV. Vliyanie voenno-vrachebnoy komissii na sovershenstvovanie lechebno-diagnosticheskoy raboti [The influence of the military medical commission on the improvement of medical and diagnostic work]. Medicinskiy vestnik MVD [Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs]. 2015; LXXVIII (5): 2-4. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_24105883_66354043.pdf

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

КУЛИГИН АЛЕКСАНДР ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5705-215X, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой «Скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине»; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел.: 8-937-636-72-32, e-mail: avkuligin@yandex.ru

КАЗАКОВА ЛАРИСА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8060-1348; канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел.: 8-905-321-06-11, e-mail: avkuligin@yandex.ru

ЕДИХАНОВА КАМИЛА ИЛЬЯСОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2901-0133; студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел.: 8-927-118-35-51, e-mail: edi.kami@mail.ru

ТЕРЕЩУК ОКСАНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-4917-797X; ассистент кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел.: 8-937-243-80-98, e-mail: kleo.ok@yandex.ru

ЕГОРОВА АНАСТАСИЯ ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-7097-7763; кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья 112, тел.: 8-927-117-05-02, e-mail: nastia02@mail.ru

МАХОНОВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5249-8582; ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья 112, тел.: 8-927-117-05-02, e-mail: mahonova.ev@mail.ru

Реферат. Введение. По данным эпидемических исследований независимых экспертов Всемирной организации здравоохранения интактный пародонт встречается лишь у 2-10% населения, при этом воспалительные заболевания пародонта выявляются в 90-95% наблюдений. Состояние тканей пародонта зависит от общего здоровья, пародонтит часто развиваются на фоне соматической патологии, но при этом клинические проявления в пародонте носят первичный характер, на которые пациенты и обращают внимание. Поэтому знание особенностей развития патологического процесса в пародонте при общих заболеваниях необходимо для прогнозирования основного заболевания с одной стороны и оптимизации мер профилактики и лечения заболеваний пародонта с другой стороны.

Цель исследования: выявить характер нарушений микроциркуляторного русла тканей пародонта у пациентов в постковидный период. **Материалы и методы исследования.** Проводили лабораторное гематологическое исследование, оценку уровня кислорода в составе артериальной крови, доплеровское исследование микроциркуляции тканей пародонта у пациентов с диагнозом В 34.2 «Коронавирусная инфекция неуточненная» COVID-19 средней степени тяжести в условиях стационара и амбулаторно после выздоровления. Проводили анкетирование пациентов «Субъективная характеристика общего состояния на момент разгара болезни», «Субъективная характеристика состояния полости рта в постковидный период». **Результаты и их обсуждение.** Течение ковида сопряжено с изменениями свертывающей системы крови в условиях стойкой гипоксии, что подтверждается всеми заявленными методами исследованиями. Жалобы различной степени выраженности на плохое общее самочувствие и изменения в полости рта отмечены в 100% случаев. У пациентов в постковидном периоде клинических проявлений воспаления тканей пародонта, вызывающих опасения, при первичном осмотре не выявлено, однако доплеровское исследование показывает значительные нарушения микроциркуляции. Заключение. Лазерная доплеровская флоуметрия, как дополнительный метод исследования, выявляет стойкие нарушения микроциркуляции тканей пародонта на фоне обширного повреждение эндотелия сосудов у пациентов, перенесших COVID-19, которые не проявляются на этом этапе клинически.

Ключевые слова: пародонтит, COVID – 19, гемостаз, микроциркуляция, оксигенация.

Для ссылки: Казакова Л.Н., Кулигин А.В., Едиханова К.И. и др. Факторы риска развития пародонтита у пациентов в постковидный период // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.38-43. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).38-43.

RISK FACTORS DEVELOPMENT OF PERIODONTITIS IN PATIENTS IN THE POSTCOVID PERIOD

KULIGIN ALEXANDER V., ORCID ID: 0000-0001-5705-215X, Dr. Sci. Med., professor, The Head of Department of Emergency medicine, Anesthesiology, Resuscitation and Simulation technologies in medicine, Saratov State Medical University, 410012, Russia, Saratov, B. Kazachya street, 112, tel.: 8-937-636-72-32, e-mail: avkuligin@yandex.ru

KAZAKOVA LARISA N., ORCID ID: 0000-0001-8060-1348; C. Med. Sci., associate professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Saratov State Medical University, 410012, Russia, Saratov, B. Kazachya street, 112, tel.: 8-905-321-06-11, e-mail: avkuligin@yandex.ru

EDIKHANOVA KAMILA I., ORCID ID: 0000-0003-2901-0133; student of the dentistry faculty, Saratov State Medical University, Russia, 410012, Saratov, B. Kazachya street, 112, tel.: 8-927-118-35-51, e-mail: edi.kami@mail.ru

TERESHCHUK OKSANA S., ORCID ID: 0000-0002-4917-797X, Assistant Professor, Department of Emergency medicine, Anesthesiology, Resuscitation and Simulation technologies in medicine, Saratov State Medical University, 410012, Russia, Saratov, B. Kazachya street, 112, e-mail: kleo.ok@yandex.ru

EGOROVA ANASTASIYA V., ORCID ID: 0000-0001-7097-7763; C. Med. Sci., Associate professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Saratov State Medical University, 410012, Russia, Saratov, B. Kazachya

Abstract. Introduction. According to independent epidemiological research of World Health Organization (WHO) intact periodontitis occurs only among 2-10% of the population, while inflammatory periodontal diseases are detected in 90-95% of cases. The awareness of risk factors and their impact on periodontal diseases in somatic pathology allows not only to reduce the aggressiveness of disease development with the help of preventive measures, but also to predict possibilities of the main disease development. **Aim.** To identify the nature of periodontal microvasculature disorders among patients during post-covid period. **Material and methods.** We performed laboratory hematological examination, arterial blood oxygen level estimation, Doppler microcirculation study of periodontal tissues in patients diagnosed with B 34.2 «Coronavirus infection unspecified» COVID-19 of medium severity in hospital and in outpatient clinic after recovery. We conducted a questionnaire survey of patients «Subjective characteristic of the general state at the time of the disease outbreak», «Subjective characteristic of the state of the oral cavity in the aftercare period». Results and discussion. The Covid infection is associated with changes in the blood coagulation in conditions of persistent hypoxia, which is confirmed by all the stated methods of research. Complaints of varying degrees of severity about poor general well-being and changes in the oral cavity were noted in 100% of cases. No clinical manifestations of inflammation of periodontal tissues causing concern were found in patients in the post-occlusive period during the initial examination, but Doppler examination showed significant microcirculatory disorders. **Conclusion.** Laser Doppler flowmetry as an additional method of investigation reveals persistent microcirculatory disorders of periodontal tissues on the basis of extensive vascular endothelial damage in patients post COVID-19 which are not clinically manifested at this stage.

Key words: periodontitis, COVID - 19, hemostasis, microcirculation, oxygenation.

For references: Kazakova LN, Kuligin AV, Edikhanova KI, Tereshchuk OS, Egorova AV, Mahonova EV. Risk factors development of periodontitis in patients in the postcovid period. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):38-43. **DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(5).38-43.

Введение. Своевременное выявление факторов риска и ранняя диагностика пародонтита, позволяет сохранить целостность зубочелюстной системы и высокий уровень качества жизни наших пациентов. К сожалению, кадровая, техническая и территориальная доступность стоматологической помощи, не только в нашей стране, но и за рубежом не решает данную проблему на должном уровне, что подтверждают эпидемиологические исследования независимых экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Заболевания пародонта – одна из наиболее часто встречающихся патологий в современной стоматологии. По статистике пародонтит уступает лидерство лишь кариозным поражениям твёрдых тканей как в России, так и в зарубежных странах [1,2].

У 97% больных с заболеваниями пародонта обнаруживается патология внутренних органов, что свидетельствует про единые патогенетические взаимосвязи между состоянием пародонта и общим статусом организма. Болезни пародонта часто возникают на фоне сопутствующих заболеваний — нарушений пищеварения, обмена веществ, сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний, сенсбилизации и инфицировании организма, однако в цепи патогенетических нарушений в пародонте степень выраженности изменений будет зависеть от соматического статуса [3].

Множество проведенных исследований на фоне сердечно-сосудистой патологии выявили нарушения регионарной гемодинамики, микроциркуляции, активации свободно-радикального окисления со снижением антиоксидантной активности крови, расстройства в системе гемостаза при заболеваниях пародонта [4, 5, 6].

У больных с сахарным диабетом II типа развитие пародонтита, по мнению авторов, связано с выраженной дисфункцией эндотелия, при котором выявляется зависимость между состоянием системы гемостаза и степенью тяжести течения пародонтита [7].

При артериальной гипертензии развивается лимфостаз и увеличивается проницаемость капиллярной стенки, которые сопровождаются выраженным отеком синдромом и кровоточивостью дёсен [8].

Все проанализированные заболевания относятся к группе хронических, для которых характерны длительность течения, обострения и периоды ремиссии. Изменения в тканях пародонта в этих случаях можно рассматривать как результат нарушения равновесия между иммунологической составляющей тканей полости рта на фоне соматического заболевания и бактериальной составляющей, которая по своему разнообразию превосходит все микробиоты человека. Заболеваемость перечисленных нозологических форм среди различных возрастных групп достаточно велика, но не составляет 100%. В настоящее время человечество столкнулось с новым для него заболеванием коронавирусной природы – COVID-19 (SARS-CoV-2). 11 марта 2020 года распространение вируса было признано пандемией [9]. Заболеваемость COVID-19 среди всех возрастных групп превосходит в процентном отношении все перечисленные. По первичным симптомам COVID-19 невозможно отличить от других острых респираторных вирусных инфекций, в частности от простуды, но его агрессивное воздействие на органы и системы макроорганизма, проявляющиеся в ходе болезни и после неё, отмечены всеми узкими специалистами. В связи с этим, изучение факторов риска развития заболеваний пародонта и его прогрессирования становится особенно актуальным у пациентов, понёсших COVID-19.

Цель исследования. Выявить характер нарушений микроциркуляторного русла тканей пародонта у пациентов в постковидный период.

Материалы и методы. Исследование проводилось в 4-х группах. В условиях стационара находилась 1-я группа (25 чел.) с диагнозом В 34.2 «Коронавирусная инфекция неуточненная» COVID-19 средней степени тяжести, в которой проводилось динамическое наблюдение и анализ комплексного гематологического

исследования, оценка уровня кислорода в составе артериальной крови, доплеровское исследование микроциркуляции тканей пародонта. Во 2-й группе (25 чел.) в интервале 10-14 дней после выписки из стационара амбулаторно проводили оценку уровня кислорода в составе артериальной крови, доплеровское исследование микроциркуляции тканей пародонта и анкетирование пациентов «Субъективная характеристика состояния полости рта в постковидный период». В 3-ей группе контроля (10 чел.), в которую вошли пациенты, не имеющие в анамнезе перенесенного ковида, амбулаторно проводили те же методы исследования. Рандомно в стационаре проводилось анкетирование пациентов (4 группа-100 чел.): перенёвшие сезонный грипп – 1-я подгруппа (50 чел.), перенёвшие новую коронавирусную инфекцию 2-я подгруппа (50 чел.) «Субъективная характеристика общего состояния на момент разгара болезни». Протокол исследования был одобрен этическим комитетом, от каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и проведение анкетирования. Все исследования во всех группах проводились в возрастной группе от 25 - 35 лет, пол мужской.

Показатели гемодинамики определяли лабораторным методом исследования, анализировали показатели фибриногена, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбoplastинное время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО) и уровень D-димера на 1, 3, 7, 10, 15, 18, 21 день. Пульсоксиметром оценивали уровень кислорода в составе артериальной крови.

Уровень микроциркуляции тканей пародонта определяли с помощью лазерного доплеровского флоуметра (ЛДФ) ЛАЗМА-Д (Россия), фиксируя рабочий конец волоконного оптического зонда для исследования гемодинамики тканей пародонта на определенных сегментах челюсти по методике Кулигина А.В., Сидорова В.В. и соав. (Патент на изобретение №2744762, 2021 год). Показатель микроциркуляции (ПМ) получали при взаимодействии с тканью лазерного флоуметра в отраженном сигнале. $ПМ = N_{эр} \times V_{ср}$, где $N_{эр}$ – количество эритроцитов в зондируемом объеме крови, $V_{ср}$ – средняя скорость эритроцитов. Показателем адекватности оксигенации тканей является напряжение O_2 на линии максимально удаленной от капилляра. Переход O_2 из крови в ткани обусловлен различным парциальным давлением этого газа по обе стороны сосудистой стенки и подчиняется законам диффузии. Величина диффузии O_2 из кровеносного русла зависит от напряжения O_2 в артериальной крови и потребления O_2 . Отношение между ними создает градиент концентрации pO_2 между кровью и тканью.

На основании полученных показателей микроциркуляции, амплитуд пульсовой и дыхательной волн, исследователями введена классификация представителей контрольной и основной исследуемой групп, позволившая выявить пациентов с показателями, отличающимися от принятых референтных значений. С учетом данной классификации количество пациентов с выявленными отличиями составило 2 человека в

контрольной группе и 19 - в основной исследуемой группе (2 группа), соответственно. Принимая во внимание малое число наблюдений, для сравнения отклонений анализируемых признаков от референтных значений в контрольной и 2-й исследуемой группах был применен точный критерий Фишера (двусторонний вариант). В результате анализа выявлено статистически значимое различие основной и контрольной групп по исследованным показателям (по введеному параметру «условной» классификации вероятность отсутствия отличий $P < 0,0001$).

Результаты и обсуждение. Одной из характерных особенностей течения заболевания COVID-19 является длительное нарушение уровня насыщения кислородом капиллярной крови, фиксируемое контрольно-диагностическим прибором пульсоксиметром. На момент госпитализации средний показатель сатурации в 1-й группе наблюдения составил 86%, что являлось показанием для кислородотерапии. По результатам ранее проводимых исследований гипоксемия развивается более чем у 30% пациентов [9].

Для оценки состояния системы гемостаза в период болезни использовался анализ коагулограмм, который позволял контролировать изменения гемодинамики макроорганизма. Адекватная лекарственная терапия проводилась с целью предупреждения развития осложнений и прогрессирования имеющихся патологических процессов в различных органах и системах. Однако повышение уровня фибриногена наблюдалось в 100% анализов у исследуемых, что могло свидетельствовать о нарушении целостности тканей (рис.1).



Рис.1. Изменение уровня фибриногена у пациентов 1 группы
Fig.1. The change of fibrinogen in patients of the 1st group

У пациентов в первой группе так же наблюдалось повышение АЧТВ даже на фоне приема антикоагулянтов (рис.2).

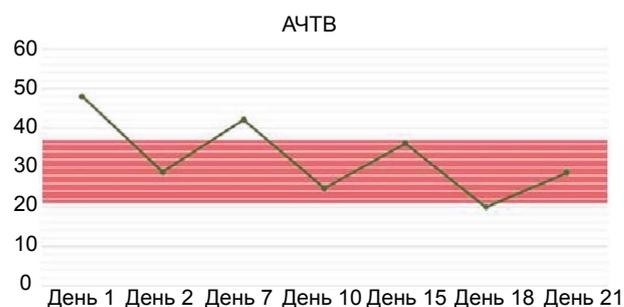


Рис.2. Изменение уровня АЧТВ у пациентов 1 группы
Fig.2. The change in the level of PTT in patients of the 1st group

Оценку функционирования внешнего и общего пути свёртывания проводили по показателям ПТИ и МНО, у исследуемых пациентов показатели ПТИ в среднем равнялись 64%, МНО в среднем составлял 1.31%, что может свидетельствовать о коагулопатии, приводящей к образованию диссеминированных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла (рис.3,4).

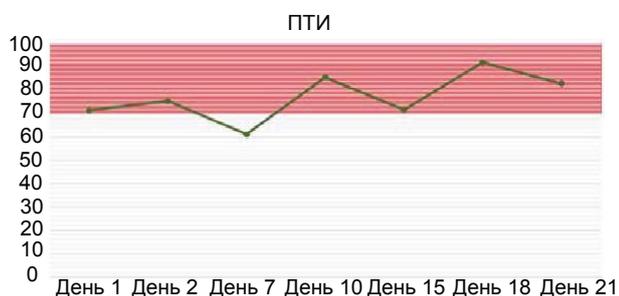


Рис.3. Изменение уровня ПТИ у пациентов 1 группы
Fig.3. Change in the level of the prothrombin index in patients of the 1st group

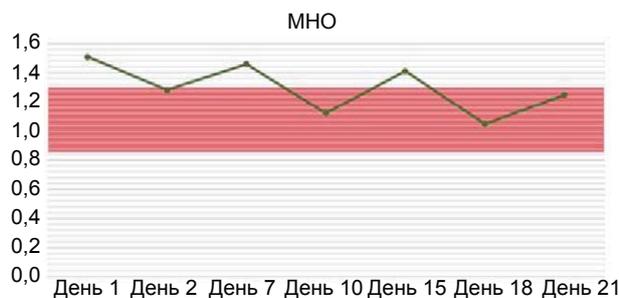


Рис.4. Изменение уровня МНО у пациентов 1 группы
Fig.4. The change in INR in patients of the 1st group

У всех пациентов на всём протяжении нахождения в стационаре был повышен D-димер, не позволяющий говорить об эффективном процессе деструкции тромбов (рис.5).

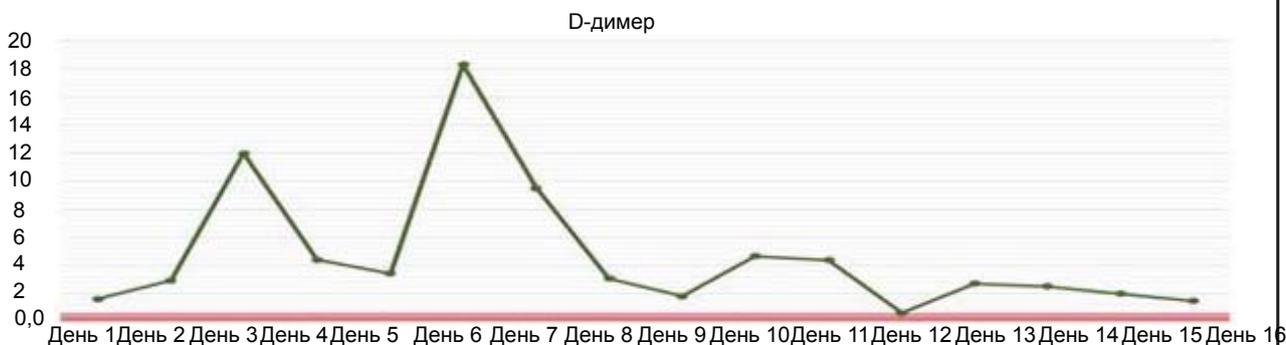


Рис.5. Изменение уровня D-димера у пациентов 1 группы
Fig.5. The change in the level of D-dimer in patients of the 1st group

ПТВ, отражающий работу внешнего пути активации системы свертывания крови человека, не имел стабильной динамики, что свидетельствовало о несостоятельности системы свёртывания у данных пациентов (рис.6).

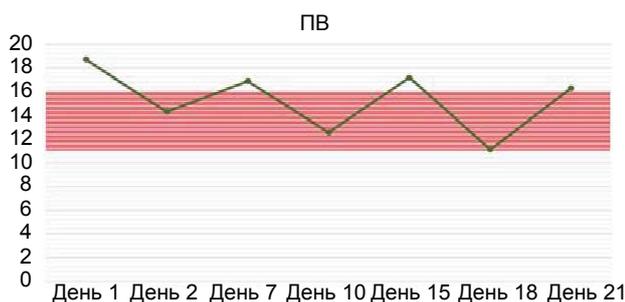


Рис.6. Изменение уровня ПТВ у пациентов 1 группы
Fig.6. The change of PT in patients of the 1st group

Наиболее нестабильные показатели коагулограммы определялись на 7-ые и 15 сутки болезни, несмотря на среднюю интенсивность потока кислорода и антикоагулянтную терапию.

В качестве дополнительного метода исследования проводилось случайное анкетирование пациентов

(4 группа) для детального выявления особенностей внутреннего состояния «Субъективная характеристика общего состояния на момент разгара болезни» в группах в возрасте 20-35 лет, пол мужской, имея согласие на исследование. Респондентами первой подгруппы стали пациенты, перенёвшие сезонный грипп (50 чел.), второй подгруппы - пациенты, перенёвшие новую коронавирусную инфекцию (50 чел.). По результатам тестирования в 1-й подгруппе наиболее значимыми оказались сильная головная боль -72%, температура выше 38,5 – 62%, заложенность носа — 88%, слабость — 44%, снижение аппетита- 67%, диспепсические расстройства -42 %, зуд в десне 43%, на появившуюся кровоточивость десен пожаловалось только 15% респондентов.

Во 2-й подгруппе, наиболее значимыми были: слабость - 96%, сухость полости рта - 92%, сильная головная боль - 88%, температура выше 38,5 – 76%, отвращение к питью 53%, потеря обоняния -79%, потеря вкуса -77%, отвращение к еде- 83%, потеря вкуса- 77%, диспепсические расстройства -28 %, наличие афт, язв в полости рта - 8 %, воспаление межзубных сосочков -58 %, боль, зуд в десне 39%, неприятный запах из полости рта 21%, появившаяся кровоточивость 42% (рис.7).

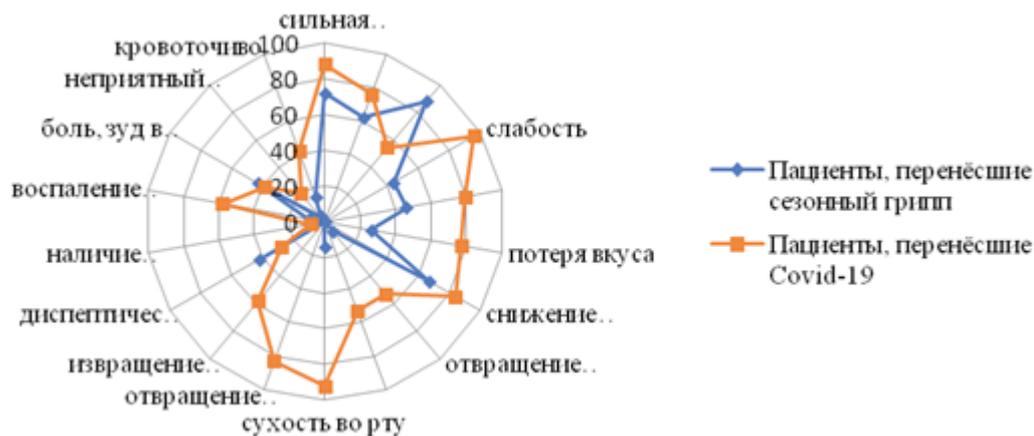


Рис. 7. Субъективная характеристика общего состояния на момент разгара болезни пациентов, перенёсших сезонный грипп, и пациентов, перенёсших COVID-19
 Fig. 7. Subjective characteristics of the general state at the peak of the disease among patients with seasonal influenza and patients with COVID-19

Анализ анкет показал более выраженную степень общих жалоб и жалоб со стороны полости рта на момент болезни у пациентов с подтверждённым COVID-19. Анализ анкет пациентов во второй подгруппе и 2-й группе не выявил диагностически значимых жалоб.

По результатам исследования в постковидный период средний показатель сатурации во второй группе и контрольной группе составил 98%, что говорит об удовлетворительном уровне кислорода в составе артериальной крови, при использовании лазерного доплеровского флоуметра в 1-й и контрольной группе показатели микроциркуляции (ПМ) имели диапазон значений от 18,11 перф. ед до 23,08 перф. ед, в группе после перенесенного ковида показатель М снижался до 12,88 перф. ед., так же в этой группе наблюдали увеличение амплитуды пульсовой волны в 1,2 раза, увеличение амплитуды дыхательной волны до 0,56 Гц, в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о снижении эластичности сосудистой стенки и снижении микроциркуляторного давления [10]. Клинические проявления в полости рта, выявленные при анкетировании в разгар болезни, без значимых нарушений микроциркуляции в пародонте 1-й группы, скорее всего, связаны с общей интоксикацией организма при вирусной инвазии. Последующее нарастание нарушений в функционировании свёртывающей системы крови, выявленные в процессе исследования, неудовлетворительный уровень кислорода в составе артериальной крови в период болезни неизбежно ведут к изменению реологических свойств, особенно тканей периферического уровня, таких как пародонт. Прогрессирующие нарушения микроциркуляции слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта в период болезни приводит к тканевой гипоксии и, как следствие, развитию и прогрессированию заболеваний пародонта в постковидный период. Проводимое исследование показало, даже при адекватной терапии основного заболевания уровень оксигенации периферических тканей не восстанавливается до нормальных показателей

после выздоровления, поэтому своевременное выявление местных нарушений микроциркуляции и их коррекция позволит предупредить развитие прогрессирования заболеваний пародонта.

Выводы. Лазерная доплеровская флоуметрия, как дополнительный метод исследования, выявляет стойкие нарушения микроциркуляции тканей пародонта на фоне обширного повреждение эндотелия сосудов у пациентов, перенёсших COVID-19, которые не проявляются на этом этапе клинически.

Прозрачность исследования. Спонсорской поддержки исследование не имело. 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. Жулев Е.Н., Кочубейник А.В., Круглова Н.В. Диагностические критерии при планировании ортопедического лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта // Проблемы стоматологии. - 2019. - № 15 (2). - С. 102-105. [Zhulev EN, Kochubejnik AV, Kruglova NV. Diagnosticheskie kriterii pri planirovanii ortopedicheskogo lecheniya pacientov s vospalitelnymi zabolevaniyami parodonta [Diagnostic criteria for planning orthopedic treatment of patients with inflammatory periodontal diseases]. Problemy stomatologii [Problems of dentistry]. 2019; 15 (2): 102-105. (in Russ.)]. DOI 10.18481/2077-7566-2019- 15-2-102-105
2. Кочубейник А.В., Круглова Н.В. Особенности консервативной терапии при комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта // Dental Forum. - 2015. - № 4. - С. 45. [Kochubejnik AV, Kruglova NV. Osobennosti konservativnoj terapii pri kompleksnom lechenii vospalitelnyh zabolevanij parodonta [Features of conservative therapy in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases]. Dental Forum [Dental Forum]. 2015; 4: 45. (in Russ.)].

3. Кильмухаметова Ю. Х. Заболевания пародонта на фоне соматических патологий // Молодой ученый. — 2017. — № 26 (160). — С. 57-62. [Kilmuhametova YuH. Zabolevaniya parodonta na fone somaticheskikh patologij [Periodontal disease against the background of somatic pathologies]. *Molodoj uchenyj* [The young scientist]. 2017; 26 (160): 57-62. (in Russ.)]. <https://moluch.ru/archive/160/44921>
4. Муниев Б.Х. Клинико-функциональные особенности поражения тканей пародонта у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. на соискание научн. степени кандидата мед. наук: спец. 14.00.21 — «Стоматология» / Б.Х. Муниев — М., 2005. — С.18. [Muniev BH. Kliniko-funkcionalnye osobennosti porazheniya tkanej parodonta u bolnyh ishemicheskoy boleznju serdca [Features of periodontal tissue damage in patients with coronary heart disease]. *Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata medicinskih nauk: spec. 14.00.21 «Stomatologiya»* [PhD thesis abstract: spes: 14.00.21 «Dentistry»].]. М. 2005: 18. (in Russ.)].
5. Полторак Н.А. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. На соискание научн. степени кандидата мед. наук: спец. 14.00.21 — «Стоматология» / Н.А. Полторак. — М., 2007. — 21 с. [Poltorak NA. Vzaimosvyaz vospalitelnyh zabolevanij parodonta s ishemicheskoy boleznju serdca [Inflammatory periodontal disease with coronary heart disease]. *Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata medicinskih nauk: spec. 14.00.21 «Stomatologiya»* [PhD thesis abstract: spes: 14.00.21 «Dentistry»].]. М., 2007: 21. (in Russ.)].
6. Елисеева А.Ф., Цимбалистов А.В., Шторина Г.Б. Клиническая оценка состояния пародонта на фоне ишемической болезни сердца и без нее // Институт стоматологии. 2011. № 3. С.70-71. [Eliseeva AF, Cimbalistov AV, Shtorina GB. Klinicheskaya ocenka sostoyaniya parodonta na fone ishemicheskoy boleznju serdca i bez nee [Clinical assessment of periodontal condition against the background of coronary heart disease and without it]. *Institut stomatologii* [Institute of Dentistry]. 2011; 3: 70-71. (in Russ.)].
7. Шевченко Е.А., Успенская О.А., Загребин Е.А., Спиридонова С.А. Нарушение гемостаза как причина пародонтита у больных сахарным диабетом II типа // Пародонтология. 2021.- №3.- С. 240-244. [Shevchenko EA, Uspenskaya OA, Zagrebin EA, Spiridonova SA. Narushenie gemostaza kak prichina parodontita u bolnyh saharnym diabetom II tipa [Impaired hemostasis as a cause of periodontitis in patients with type II diabetes mellitus]. *Parodontologiya* [Periodontology]. 2021;3: 240-244 (in Russ.)]. DOI 10.33925/1683-3759-2021-26-3-240-244
8. Погодина А.В., Валявская О.В., Колесникова Л.Р. и др. Артериальная гипертензия и пародонтит: ключевые аспекты коморбидности // Артериальная гипертензия. 2019. 25. №6. С. 682-692. [Pogodina AV, Valyavskaya OV, Kolesnikova LR. Arterialnaya gipertenziya i parodontit: klyuchevye aspekty komorbidnosti [Arterial hypertension and periodontitis: key aspects of comorbidity]. *Arterialnaya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2019; 25: 682-692 (in Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-682-692
9. Ferrari M, et al. Hypoxemia in COVID-19: cerebral oximetry should be explored as a warning indicator for mechanically ventilated adults with COVID-19. *Respir Res.* 2020; 132 (1): 74-81. DOI: 10.1186/s12931-020-01462-5
10. Казакова Л.Н., Терещук О.С., Фирсова И.В., Толстых О.А. Влияние уровня оксигенации на физиологические параметры тканей полости рта // Dental Forum. 2021.- №4 (83) - С.38. [Kazakova LN, Tereshchuk OS, Firsova IV, Tolstyh OA. Vliyanie urovnya oksigenacii na fiziologicheskie parametry tkanej polosti rta [Influence of the level of oxygenation on the physiological parameters of oral tissues]. *Dental Forum* [Dental Forum]. 2021; 4 (83):38. (in Russ.)].

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГРЕССА ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ГОРНОЙ ШОРИИ

МУЛЕРОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0657-4668; докт. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, e-mail: mulerova-77@mail.ru

МОРОЗОВА НАТАЛЬЯ ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9463-4183; соискатель, прикрепленный к ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7-913-298-49-81, e-mail: morozova-30.10@yandex.ru

БАЗДЫРЕВ ЕВГЕНИЙ ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3023-6239, Scopus Author ID: 19337085800; докт. мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: 8-384-64-42-40, e-mail: edb624@mail.ru

ЦЫГАНКОВА ДАРЬЯ ПАВЛОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5213-6518, Scopus Author ID: 57194717730; канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7-384-34-53-91, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

АГИЕНКО АЛЕНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5521-4653; лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: 8-384-34-53-91, e-mail: agienko_alena@mail.ru

ИНДУКАЕВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6911-6568, Scopus Author ID: 55229341200, Researcher ID: I-2340-2017; канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: 8-384-34-53-91, e-mail: indelen@mail.ru

НАХРАТОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2778-6926; младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: 8-384-234-53-91, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru

Реферат. Введение. Гипертрофия левого желудочка является независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией. **Цель исследования** – оценить клинические и генетические факторы, а также эффективность классов антигипертензивных препаратов с точки зрения регресса гипертрофии левого желудочка у коренного населения Горной Шории в рамках 5-летнего проспективного наблюдения. **Материал и методы.** Исследование выполнено по результатам пятилетнего наблюдения коренного населения Горной Шории. В исследование включено 901 человек от 18 лет и старше. На одномоментном этапе (с 2013 по 2017 гг.) проведен сбор анамнеза и жалоб, клинический осмотр врача-кардиолога, антропометрия, выполнен биохимический анализ крови, проведено генетическое тестирование полиморфизмов генов-кандидатов артериальной гипертензии (ACE (I/D, rs 4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (C677T, rs1801133), eNOS (VNTR 4b/4a)), выполнено электрокардиография, эхокардиография. В проспективный этап включено 263 пациента без предшествующей антигипертензивной терапии. Контроль и коррекцию цифр артериального давления проводили ежегодно, динамику гипертрофии миокарда левого желудочка оценивали через пять лет с момента включения в исследование. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы «Statistica 10.0». **Результаты и их обсуждение.** В когорте шорцев регресс гипертрофии левого желудочка ассоциировался с более низкой степенью артериальной гипертензии (отношение шансов 1,39) и с достижением целевых уровней артериального давления (отношение шансов 1,71), а также с добавлением к блокатору ренин-ангиотензин-альдостероновой системы диуретика – индапамида-ретард (отношение шансов 2,65). В настоящем исследовании обнаружена ассоциация между носительством генотипа D/D гена ACE (отношение шансов 0,43) и 4a/4a гена eNOS (отношение шансов 0,35) с отрицательной динамикой в отношении индекса массы миокарда левого желудочка. В отношении генотипа I/I гена ADRA2B (отношение шансов 2,00) и 4b/4b гена eNOS (отношение шансов 2,93) продемонстрирована ассоциативная связь с регрессом гипертрофии левого желудочка. **Выводы.** Полученные результаты еще раз доказывают перспективность применения генетических подходов для ранней диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, проспективное наблюдение, полиморфизм генов-кандидатов, этнос.

Для ссылки: Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Баздырев Е.Д., и др. Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка. Результаты проспективного исследования в Горной Шории // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. – С.44-51. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).44-51.

CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF REGRESS OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL HYPERTROPHY. RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY IN MOUNTAIN SHORIA

MULEROVA TATIANA A., ORCID ID: 0000-0002-0657-4668; D. Med. Sci, lead researcher at the laboratory of

cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6, e-mail: mulerova-77@mail.ru

MOROZOVA NATALIA I., ORCID ID: 0000-0001-9463-4183; candidate for a degree, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: +7-913-298-49-81, e-mail: morozova-30.10@yandex.ru

BAZDYREV EVGENIY D., ORCID ID: 0000-0002-3023-6239, Scopus Author ID: 19337085800; D. Med. Sci., head of cardiovascular disease epidemiology laboratory, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: 8-384-264-42-40, e-mail: edb624@mail.ru

TSYGANKOVA DARYA P., ORCID ID: 0000-0001-6136-0518, Scopus Author ID: 57194717730; C. Med. Sci., researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: 8-384-234-53-91, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

AGIENKO ALENA S., ORCID ID: 0000-0001-5521-4653; research laboratory assistant at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: 8-384-234-53-91, e-mail: agienko_alena@mail.ru

INDUKAEVA ELENA V., ORCID ID: 0000-0002-6911-6568, Scopus Author ID: 55229341200, Researcher ID: I-2340-2017; C. Med. Sci., senior researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: 8-384-234-53-91, e-mail: indelen@mail.ru

NAHRATOVA OLGA V., ORCID ID: 0000-0002-2778-6926; junior researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, 650002, Kemerovo, Sosnoviy Blvd., 6; tel.: 8-384-234-53-91, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru

Abstract. Introduction. Left ventricular hypertrophy is an independent predictor of adverse outcomes in patients with arterial hypertension. **Aim.** To evaluate clinical and genetic factors, as well as the effectiveness of antihypertensive drugs classes in terms of regression of left ventricular hypertrophy in the indigenous population of Mountain Shoria within 5-year prospective observations. **Material and methods.** The study was based on the results of a 5-year observation of the indigenous population of Mountain Shoria. The study included 901 people aged 18 and over. At the one-stage stage (from 2013 to 2017), an anamnesis and complaints were collected, a clinical examination by a cardiologist, anthropometry, a biochemical blood test was performed, and genetic testing of polymorphisms of arterial hypertension candidate genes (ACE (I/D, rs 4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (C677T, rs1801133), eNOS (VNTR 4b/4a)), performed electrocardiography, echocardiography. The prospective stage included 263 patients with hypertension without previous antihypertensive therapy. Blood pressure figures were monitored and corrected annually, and left ventricular hypertrophy dynamics was assessed 5 years after inclusion in the study. Statistical processing of the results of the study was carried out using the program "Statistica 10.0".

Results and discussion. In the Shors cohort, left ventricular hypertrophy regression was associated with a lower degree of arterial hypertension (odds ratio 1.39) and with the achievement of target blood pressure levels (odds ratio 1.71), as well as with the addition of a diuretic, indapamide retard, to renin-angiotensin-aldosterone system blockers (odds ratio 2.65). In the present study, an association was found between carriage of the D/D genotype of the ACE gene (odds ratio 0.43) and 4a/4a of the eNOS gene (odds ratio 0.35) with negative dynamics in relation to myocardial mass of the left ventricle. With respect to genotype I/I of the ADRA2B gene (odds ratio 2.00) and 4b/4b of the eNOS gene (odds ratio 2.93), an associative relationship with regression of left ventricular hypertrophy was demonstrated. **Conclusion.** The results obtained once again prove the promise of using genetic approaches for the early diagnosis of left ventricular hypertrophy.

Key words: left ventricular hypertrophy, prospective observation, polymorphism of candidate genes, ethnoses.

For reference: Mulerova TA, Morozova NI, Bazdyrev ED, Tsygankova DP, Agienko AS, Indukaeva EV, Nahratova OV. Clinical and genetic aspects of regress of left ventricular myocardial hypertrophy. Results of a prospective study in Mountain Shoria. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.2022.15(5):44-51. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).44-51.

Введение. На самых ранних ступенях кардиоваскулярного континуума развивается гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), являющаяся независимым предиктором неблагоприятных исходов в различных группах населения [1]. Минимальное отклонение величины индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), даже в пределах нормальных значений, ассоциировано с негативным сценарием кардиоваскулярных событий. Данная патология ухудшает прогноз у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), увеличивает риск развития инфаркта миокарда, прогностически неблагоприятных аритмий сердца, хронической сердечной недостаточности, вплоть до внезапной смерти [1]. Природа формирования ГЛЖ носит мультифакториальный характер. Такие традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, как пол, избыточная масса тела, абдоминальный тип ожирения имеют важное значение в патогенезе данной патологии. Установлена тесная связь между ИММЛЖ и уровнем артериального давления (АД).

Главенствующая роль в развитии ГЛЖ отводится нейрогенным и гуморальным факторам, прежде всего, ренин-ангиотензин-альдостероной системе (РААС), симпатикоадреналовой системе (САС), регуляции функции эндотелия [2].

Проблема регресса ГЛЖ представляет собой одну из важнейших в современной кардиологии. В настоящее время не стоит вопрос предпочтительности моно- или комбинированной терапии, актуальным становится выбор комбинации препаратов с точки зрения их эффективности в отношении протекции органов-мишеней при АГ. Обратное развитие указанной патологии определяется совокупностью факторов у каждого конкретного пациента с АГ. Правильно подобранная антигипертензивная терапия, способствующая уменьшению массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), определяет снижение смертности и развитие сердечно-сосудистых осложнений [3].

ГЛЖ характеризуется высокой генетической гетерогенностью: к настоящему времени выявлено

несколько десятков генов, мутации которых связывают с развитием данной патологии [4]. В свою очередь регресс ГЛЖ под действием различных классов антигипертензивных препаратов определяется индивидуальной реакцией конкретного индивидуума, то есть генетически детерминирован [5]. Полиморфизмы всевозможных генов-кандидатов АГ, связанных с белками нейрофизиологических систем основных патогенетических звеньев заболевания, формируют специфическую фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [5]. В связи с этим в настоящее время широко развиваются фармакогенетические аспекты самой АГ и протекции её органных поражений. Кроме этого, существуют расовые различия переносимости и результативности лекарственных средств, что требует учета этнического фактора при выборе препаратов для проведения наиболее оптимальной и индивидуальной терапии [6, 7]. Вместе с тем, прогностическая значимость клинических и генетических факторов в отношении регресса ГЛЖ, эффективности фармакологической коррекции данного органо поражения у больных с повышенным АД, остается не изученной в малочисленных изолированных группах населения.

Цель исследования – оценить клинические и генетические факторы, а также эффективность классов антигипертензивных препаратов с точки зрения регресса ГЛЖ у коренного населения Горной Шории в рамках 5-летнего проспективного наблюдения.

Материал и методы. Исследование выполнено по результатам пятилетнего наблюдения коренного населения, проживающего в поселках (Ортон, Усть-Кабырза, Шерегеш) Горной Шории. Сплошным методом было включено 901 человек (от 18 лет и старше). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Одномоментный этап (с 2013 по 2017 гг.) включал в себя сбор анамнеза и жалоб, клинический осмотр врача-кардиолога, антропометрию (измерение роста, веса, окружности талии и бедер), забор венозной крови для выполнения биохимического анализа с определением липидного профиля, глюкозы плазмы натощак и после нагрузки, а также с целью проведения генетического тестирования полиморфизмов генов-кандидатов АГ, кодирующих прессорные системы регуляции АД (ACE (I/D, rs 4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (C677T, rs1801133), eNOS (VNTR 4b/4a)). Подробное описание методик обследования и лабораторного тестирования в ранее опубликованных работах [6, 7]. Измерение АД проводили с помощью автоматического прибора OMRON (Япония) в положении сидя на правой руке после 10-минутного отдыха три раза. Минимальный его уровень

принимали за итоговое значение. Диагноз АГ определяли при уровне систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст., и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., либо если обследуемый принимал антигипертензивные препараты (согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов / Российского медицинского общества артериальной гипертензии (ВНОК/РМОАГ) (2010 г.)). На основании замеров была выделена группа пациентов с АГ – 367 человек (40,7%). Определяли степень АГ (1, 2, 3) и длительность течения заболевания (до 5 лет, 5-10 лет и более 10 лет) у каждого обследованного.

Инструментальная диагностика включала запись электрокардиограммы (ЭКГ) и проведение эхокардиографии (Эхо-КГ). ГЛЖ оценивали по данным ЭКГ (признак Соколова-Лайона >35 мм или коронарный вольтажный индекс >28 мм для мужчин и >20 мм для женщин) и/или Эхо-КГ (ИММЛЖ >95 г/м² у женщин, >115 г/м² у мужчин).

Условия включения в проспективный этап исследования: отсутствие регулярного приема антигипертензивной терапии у лиц с повышенным АД до начала исследования (263 человека). Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010 г.) кардиологом назначалось лечение АГ. Из блокаторов РААС использовали либо эналаприл 20 мг в сутки, либо лозартан 50 мг в сутки; из антагонистов кальция (АК) – амлодипин 10 мг в сутки, из диуретиков – индапамид-ретард 1,5 мг в сутки. Контроль и коррекцию цифр АД проводили ежегодно, динамику ГЛЖ оценивали через пять лет с момента включения в проспективный этап исследования. Увеличение ИММЛЖ при проведении повторной Эхо-КГ расценивали как прогрессирование ГЛЖ. В последующем все лица, вошедшие во второй этап исследования, были разделены на две группы: пациенты с АГ, не имеющие отрицательной динамики со стороны ГЛЖ, и пациенты с АГ и прогрессированием ГЛЖ. Регресс ГЛЖ у конкретного больного под влиянием гипотензивной терапии оценивали при уменьшении ИММЛЖ не менее чем на 10% по сравнению с исходными значениями.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). В соответствии с характером распределения данных использовались параметрические или непараметрические методы. При нормальном распределении непрерывные данные представлены как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD); категориальные – в виде процентов (%). Средние значения сравнивались с помощью t-теста Стьюдент. С помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера проводилось сравнение категориальных данных. Ассоциативная связь факторов сердечно-сосудистого риска, особенностей АГ и полиморфизма генов-кандидатов с прогрессированием ГЛЖ оценивалась с использованием логистического регрессионного анализа по значению отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Отрицательная динамика ИММЛЖ рассматривалась как независимая пере-

менная и кодировалась – 1, отсутствие прогрессирования ГЛЖ – 0. Показатели считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Высокая прогностическая значимость ГЛЖ требует выявления новых клинических и генетических маркеров её регресса, определения наиболее эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов, направленных на снижение ИММЛЖ. О.Д. Остроумова и соавт. (2017 г.) показали, что класс-эффект касательно обратного развития ГЛЖ признан в отношении иАПФ, сартанов и АК, среди β -блокаторов и диуретиков имеются отдельные препараты, обладающие кардиопротективным эффектом [8]. иАПФ и сартаны способны блокировать циркулирующий и/или локально синтезирующийся ангиотензин, что предупреждает его негативное влияние на миокард, а также тормозят пролиферацию фибробластов. Уменьшение ГЛЖ на фоне лечения АК может быть

обусловлено снижением концентрации внутриклеточного кальция и ингибированием фосфорилиции рецепторов эпидермального ростового фактора [8].

Характеристика пациентов с АГ и положительной динамикой в отношении ИММЛЖ в зависимости от приема различных групп антигипертензивной терапии представлена в таблице 1. Как видно из таблицы по возрасту обследуемые оказались сопоставимы, однако, регресс ГЛЖ чаще встречался у мужчин на фоне приема блокаторов РААС/диуретиков по сравнению с сочетанием блокаторов РААС/АК: 49,0% против 16,1% ($p=0,002$). У лиц, не имеющих нарушения углеводного обмена, с целевыми уровнями триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности благоприятный прогноз по снижению ММЛЖ также наблюдался чаще при использовании индапамида-ретард, соответственно: 42,6% против 24,4% ($p=0,007$); 39,5% против 24,1% ($p=0,018$); 40,5% против 27,1% ($p=0,045$).

Частота регресса ГЛЖ (%) у пациентов с АГ и различными факторами риска в зависимости от приема комбинаций блокаторов РААС/диуретиков, блокаторов РААС/АК

Таблица 1

Frequency of LVH regression (%) in patients with hypertension and various risk factors depending on the intake of combinations of RAAS blockers/diuretics, RAAS blockers / calcium antagonists

Table 1

Факторы риска	Блокаторы РААС/АК	Блокаторы РААС/Д	Р
Женский пол	27,1	29,0	0,706
Мужской пол	16,1	49,0	0,002
Возраст до 64 лет	29,4	35,6	0,424
Возраст 65 лет и старше	28,6	36,1	0,410
Некурящие	24,2	32,5	0,112
Курящие	33,3	38,6	0,398
ИМТ <30 кг/м ²	29,2	37,6	0,168
ИМТ ≥30 кг/м ²	18,8	32,0	0,064
ОТ <80см у жен и <94см у муж	31,3	40,1	0,136
ОТ ≥80см у жен и ≥94см у муж	17,8	28,5	0,094
ОХС <5,0ммоль/л	17,2	36,5	0,062
ОХС >5,0ммоль/л	25,9	36,9	0,052
ТГ ≤1,7ммоль/л	24,1	39,5	0,018
ТГ >1,7ммоль/л	24,1	32,7	0,256
ХС-ЛВП >1,2ммоль/л у жен, >1,0ммоль/л у муж	27,5	38,7	0,095
ХС-ЛВП <1,2ммоль/л у жен, <1,0ммоль/л у муж	16,7	31,3	0,092
ХС-ЛНП ≤3,0ммоль/л	27,1	40,5	0,045
ХС-ЛНП >3,0ммоль/л	16,3	29,0	0,141
Без нарушений углеводного обмена	24,4	42,6	0,007
Различные нарушения углеводного обмена	18,3	30,8	0,078
Эффективная антигипертензивная терапия	40,9	44,7	0,614
Неэффективная антигипертензивная терапия	12,8	15,1	0,523

Примечание: ИМТ – индекс массы миокарда, ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Положительная динамика ИММЛЖ в когорте шорцев среди пациентов с АГ определялась меньшей степенью заболевания [ОШ=1,39; 95% ДИ (1,03-1,75)] и эффективностью антигипертензивного лечения с достижением целевых уровней АД [ОШ=1,71; 95% ДИ (1,06-2,77)]. J. Kwiecinski et al. (2020 г.) в экспериментальном исследовании на мышах доказали, что нормализация уровня АД приводит к обратному развитию гипертрофии [9]. Еще одно современное исследование M. Tadic и С. Cuspidi (2021 г.) демонстрирует пользу антигипертензивной терапии на структуру и функцию левого желудочка [10]. Неблагоприятные факторы, которые ассоциировались со снижением регресса ГЛЖ у больного с АГ, оказались: статус курильщика [ОШ=0,52; 95% ДИ (0,29-0,94)] и наличие различных нарушений углеводного обмена [ОШ=0,26; 95% ДИ (0,10-0,74)].

В когорте шорцев динамическая оценка цифр САД и ДАД на фоне разных антигипертензивных комбинаций продемонстрировала отсутствие преимуществ одних групп гипотензивных препаратов над другими. Обе комбинации: блокаторы РААС/АК и блокаторы РААС/диуретики обеспечивали статистически значимое снижение как САД со 155,0±19,3 мм рт.ст. до 143,1±18,6 мм рт.ст. (p=0,0001) и со 154,4±19,3 мм рт.ст. до 140,9±17,3 мм рт.ст. (p=0,0001), так и ДАД – с 92,0±13,4 мм рт.ст. до 84,6±10,0 мм рт.ст. (p=0,0001) и с 92,0±10,9 мм рт.ст. до 84,7±8,8 мм рт.ст. (p=0,0001), соответственно. При этом использование первой комбинации не приводило к положительной динамике ИММЛЖ при 5-летнем наблюдении (108,5±33,8 г/м² при первичной обследовании, 110,0±35,4 г/м² при повторном, p=0,786), в то время как прием второй комбинации вызывал снижение указанного показателя со 106,1±26,6 г/м² до 102,1±25,8 г/м² (p=0,005). Регресс ГЛЖ отмечен у 24,8% больных с повышенным АД, принимавших блокаторы РААС/АК и у 35,7% пациентов с АГ, принимавших блокаторы РААС/диуретики (p=0,019). Кроме этого, логистический регрессионный анализ доказал преимущества комбинации, включающей индапамид-ретард, в отношении снижения ИММЛЖ [ОШ=2,65; 95% ДИ (1,59-4,41)]. Данный препарат входит в группу тиазидоподобного диуретика, который снижает гемодинамическую нагрузку на сердце и, как следствие, приводит к уменьшению толщины миокарда левого желудочка. За счет прямого вазодилатирующего эффекта уменьшает сосудистую реактивность и процессы свободно-радикального окисления, тем самым опосредованно способствует регрессу ГЛЖ. Целый ряд крупных клинических исследований (NESTOR, PRESERVE, TONMS, LIVE) с оценкой фармакологических и экономических маркеров доказали большую рентабельность индапамида-ретард в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов как в отношении снижения АД, так и регресса ГЛЖ [11, 12]. Многоцентровое исследование LIVE (Left ventricular hypertrophy regression: Indapamide Versus Enalapril), в котором сравнивали влияние

индапамида-ретард 1,5 мг в сутки и эналаприла 20 мг в сутки на обратное развитие ГЛЖ, доказало преимущества первого [13]. В мета-анализе (2018 г.), включавшем 12 двойных слепых рандомизированных исследований, также демонстрируется преимущества тиазидоподобных диуретиков, в том числе индапамида (p=0,035) в снижении ИММЛЖ по сравнению с ингибиторами АПФ [14].

По мнению некоторых авторов, регресс ГЛЖ связан с определенным профилем экспрессии генов, что предполагает обратное развитие данного состояния исходя из генетических особенностей пациентов [15]. Гены-кандидаты, кодирующие компоненты САС, доказали свою причастность к регрессу ГЛЖ в коренной малочисленной популяции шорцев. Так носительство малочисленного благоприятного генотипа I/I гена ADRA2B определяло положительную динамику ИММЛЖ в сравнении с носительством генотипов I/D и D/D [ОШ=2,00; 95% ДИ (1,01-3,99), p=0,044]. Кроме этого, тенденция к уменьшению указанного показателя прослеживалась у лиц с аллелем G в гомозиготном состоянии гена ADRB1 относительно обследованных с двумя другими генотипами [ОШ=3,36; 95% ДИ (0,92-12,34), p=0,048]. В исследовании SILVHIA (2002 г.) была выявлена взаимосвязь с более выраженным снижением ИММЛЖ на фоне приема блокаторов РААС в течение 3 месяцев, вне зависимости от снижения АД, у носителей гетерозиготного генотипа A/C гена AGTR1 [16]. В настоящем исследовании гены, связанные с компонентами системы РААС, не доказали своего отношения к регрессу ГЛЖ. Кроме этого, минорный аллель D гена ACE продемонстрировал обратную ассоциативную связь с ИММЛЖ. Шансы положительной динамики у носителей генотипа D/D снижались при сопоставлении с носителями генотипов I/I и I/D [ОШ=0,43; 95% ДИ (0,19-0,99), p=0,045]. Аналогичные результаты были получены в работе В.С. Моисеева и соавт. (2002 г.), где также демонстрируется, что носительство аллеля D указанного гена снижает шансы на положительную динамику ИММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии [17]. В другом исследовании He N. et al. (2005 г.) получены противоположные результаты: на фоне длительного приема иАПФ регресс ГЛЖ наблюдался среди носителей минорного генотипа D/D по сравнению с носителями I/I и I/D генотипов гена ACE [18]. Ген, определяющий систему эндотелия – eNOS оказался связан с изменением толщины массы миокарда левого желудочка в когорте шорцев. Его прогностически благоприятный генотип 4b/4b ассоциировался с регрессом ГЛЖ [ОШ=2,93; 95% ДИ (1,44-5,96), p=0,002], в то время как мутантный аллель 4a в гомозиготном состоянии снижал шансы движения в положительную сторону ИММЛЖ [ОШ=0,35; 95% ДИ (0,16-0,77), p=0,008] (таблица 2). Схожие данные описаны в работе И.А. Каримовой и соавт. (2004 г.), в которой у пациентов с АГ узбекской национальности – носителей прогностически благоприятного генотипа 4b/4b указанного гена наблюдался регресс ГЛЖ на фоне приема небивалола [19].

Associations of AH candidate genes with LVH regression in the indigenous population (shors)

Генотипы	ОШ	95 % ДИ	p
Ген ACE, rs4340			
I/I	1,02	0,56-1,86	0,945
I/D	1,54	0,87-2,73	0,134
D/D	0,43	0,19-0,99	0,045
Ген AGT, rs699			
T/T	1,77	0,83-3,79	0,115
T/C	0,69	0,34-1,40	0,277
C/C	0,89	0,41-1,94	0,753
Ген AGTR1, rs5186			
A/A	1,80	0,85-3,79	0,121
A/C	0,66	0,30-1,49	0,319
C/C	0,52	0,14-1,92	0,246
Ген ADRB1, rs1801252			
A/A	0,61	0,34-1,12	0,164
A/G	1,27	0,68-2,37	0,394
G/G	3,36	0,92-12,34	0,048
Ген ADRA2B, rs28365031			
I/I	2,00	1,01-3,99	0,044
I/D	0,86	0,47-1,57	0,630
D/D	0,67	0,36-1,26	0,215
Ген MTHFR, rs1801133			
C/C	0,82	0,45-1,49	0,518
C/T	1,16	0,62-2,19	0,641
T/T	1,29	0,48-3,43	0,722
Ген NOS3, VNTR, 4b/4a			
4b/4b	2,93	1,44-5,96	0,002
4b/4a	0,52	0,14-1,89	0,240
4a/4a	0,35	0,16-0,77	0,008

Выводы. Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о значительном вкладе поражений органов-мишеней в развитие сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящем исследовании на когорте шорцев получена ассоциация регресса ГЛЖ с такими клиническими факторами, как более низкая степень АГ (ОШ=1,39) и достижение целевых уровней АД (ОШ=1,71), а также с генетическими факторами: носительством генотипа I/I гена ADRA2B (ОШ=2,00) и 4b/4b гена eNOS (ОШ=2,93), тогда как у представителей генотипов D/D гена ACE (ОШ=0,43) и 4a/4a гена eNOS (ОШ=0,35) обнаружена отрицательная динамика в отношении ИММЛЖ. При оценке эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов в отношении регресса ГЛЖ выявлена взаимосвязь с добавлением к блокатору РААС диуретика – индапамида-ретард (ОШ=2,65).

Полученные результаты еще раз доказывают перспективность применения генетических подходов для ранней диагностики ГЛЖ. Выявление поражений основных органов-мишеней при повышенном АД является важным аспектом, диктующим

тактику выбора эффективных антигипертензивных препаратов, которые наряду с оптимальным гемодинамическим действием должны обладать выраженными органопротективными свойствами. Возможность обратного развития данного органного поражения ведет к определению новых подходов к подбору рациональной терапии АГ, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение прогноза 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. 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. Барсуков А.В., Зобнина М.П., Таланцева М.С. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациен-

- тами с эссенциальной артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, вып. 5. – С.385-398. [Barsukov AV, Zobnina MP, Talanzeva MS. Gipertrofiya levogo zheludochka i prognoz: dannye pyatiletnego retrospektivnogo nablyudeniya za pacientami s essencional'noj arterial'noj gipertenziej [Left ventricular hypertrophy and outcomes: A five-year retrospective analysis of patients with essential hypertension]. Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]. 2012; 5 (18): 385-398. (In Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2012-18-5-385-397
2. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В., Павлеева Е.Е. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, вып. 9. – С.77–88. [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopuhina MV, Pavleeva EE. Gipersimpatikotoniya v razvitii gipertrofii miokarda levogo zheludochka i vozmozhnosti beta-blokatorov dlya regressa [High sympathetic tone in development of the left ventricle hypertrophy and beta-blockers for regression]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 23 (9): 77-88. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-77-88
 3. Кочетков А.И., Борисова Е.В., Остроумова О.Д., и др. Влияние фиксированной комбинации амлодипин/валсартан на гипертрофию и деформационные характеристики миокарда у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, вып. 3. – С.305-314. [Kochetkov AI, Borisova EV, Ostroumova OD, et al. Vliyanie fiksirovannoj kombinacii amlodipin/valsartan na gipertrofiyu i deformacionnye harakteristiki miokarda u pacientov srednego vozrasta s essencional'noj arterial'noj gipertoniej [Effect of the single-pill amlodipine/valsartan combination on hypertrophy and myocardial deformation characteristics in middle-aged patients with essential arterial hypertension]. Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2019; 15 (3): 305-314. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-305-314
 4. Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Павлюкова Е.Н., и др. Опыт молекулярно-генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии с использованием нанопорового секвенирования ДНК // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, вып. 10. – С.4673. [Salakhov RR, Golubenko MV, Pavlukova EN, et al. Opyt molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki gipertroficheskoy kardiomiopatii s ispol'zovaniem nanoporovogo sekvenirovaniya DNK [Experience in genetic testing of hypertrophic cardiomyopathy using nanopore DNA sequencing]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2021; 26 (10): 4673. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4673
 5. Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома Р450 и мембранных транспортеров в российской популяции // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, вып. 3. – С.393-406. [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Mul'tietnicheskij analiz kardiologicheskikh farmakogeneticheskikh markerov genov citohroma R450 i membrannyh transporterov v rossijskoj populyacii [Multi-Ethnic analysis of cardiac pharmacogenetics markers of cytochrome p450 and membrane transporters genes in the Russian population]. Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2019; 15 (3): 393-406. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406
 6. Мулерова Т.А., Цыганкова Д.П., Чигисова А.Н., Огарков М.Ю. Роль факторов риска и генетического полиморфизма в оценке эффективности комбинированной антигипертензивной терапии в малочисленной популяции шорцев // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, вып. 2. – С.52-61. [Mulerova TA, Tsygankova DP, Chigisova AN, Ogarkov MYu. Rol' faktorov riska i geneticheskogo polimorfizma v ocenke effektivnosti kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapii v malochislennoj populyacii shorcev [The role of risk factors and genetic polymorphism in assessing the effectiveness of combined antihypertensive therapy in a small population of shor people]. Profilakticheskaya medicina [Preventive Medicine]. 2021; 24 (2): 52-61. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20212402152
 7. Михалина Е.В., Мулерова Т.А., Поликутина О.М., Огарков М.Ю. Особенности распространенности ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998-2001 и 2013-2017 годы) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, вып. 4S. – С.15-21. [Mihalina EV, Mulerova TA, Polikutina OM, Ogarkov MYu. Osobennosti rasprostranennosti ishemicheskoy bolezni serdca v korennoj malochislennoj populyacii Gornoj Shorii (rezul'taty epidemiologicheskikh issledovanij v 1998-2001 i 2013-2017 gody) [Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998-2001 and 2013-2017 gody) [Complex Issues of Cardiovascular Diseases]. 2019; 8 (4S): 15-21. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21
 8. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, вып. 4. – С.443-453. [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopuhina MV. Sravnitel'nyj analiz effektivnosti fiksirovannyh kombinacij amlodipin/lizinopril i bisoprolol/gidrohlorotiazid u pacientov s gipertonicheskoy boleznyu v sochetanii s ozhireniem i izbytochnoj massoj tela [Comparative analysis of the efficacy of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide in patients with essential arterial hypertension combined with obesity and overweight]. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2017; 13 (4): 443-453. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453
 9. Kwiecinski J, Lennen RJ, Gray GA, et al. Progression and regression of left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in a mouse model of hypertension and

- concomitant cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020; 22 (1): 57. DOI:10.1186/s12968-020-00655-7
10. Tadic M, Cuspidi C. The effect of antihypertensive therapy on left ventricular longitudinal strain: missing part of the puzzle. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021; 14 (1): 125-128. DOI: 10.1007/s12265-020-09970-x
 11. Кочетков А.И. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертонии: есть ли различия? // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, вып. 6. – С.994-1001. [Kochetkov AI. Tiazidnye i tiazidopodobnye diureтики v lechenii arterial'noj gipertonii: est' li razlichiya? [Thiazide and thiazide-like diuretics in the treatment of arterial hypertension: are there any differences?]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2020; 16 (6): 994-1001. (In Russ.).] DOI: 10.20996/1819-6446-2020-11-09
 12. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 3, вып. 101. С.62-66. [Nedogoda SV. Diureтики pri arterial'noj gipertenzii: angely i demony [Diuretics in arterial hypertension: angels and demons]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2013; 3 (101): 62-66. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2013-3-62-66
 13. Gosse P, Sheridan DJ, Dubourg O, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000; 18 (10): 1465–1475. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015
 14. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens.* 2018; 36 (6): 1247-1255. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001691
 15. Gallego-Delgado J, Connolly SB, Lázaro A, et al. Transcriptome of hypertension-induced left ventricular hypertrophy and its regression by antihypertensive therapies. *Hypertens Res.* 2009; 32 (5): 347-57. DOI: 10.1038/hr.2009.27
 16. Kurland L, Melhus H, Karlsson Ju, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens.* 2002; 20 (4): 657-663. DOI: 10.1097/00004872-200204000-00023
 17. Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кабалава Ж.Д., и др. Клинико-генетические аспекты гипотензивного ответа и регрессии гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74, вып. 10. – С. 30-7. [Moiseev VS, Kotovskaia luV, Kobalava ZhD, et al. Kliniko-geneticheskie aspekty gipotenzivnogo otveta i regressii gipertrofii levogo zheludochka u bol'nyh arterial'noj gipertenziej [Clinico-genetic aspects of the hypotensive response and regression of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension patients]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Arkhive]. 2002; 74 (10): 30-7. (In Russ.).]
 18. He H, Li LM, Cao WH, et al. A study of the relationships between angiotensin-converting enzyme gene, chymase gene polymorphisms, pharmacological treatment with ACE inhibitor and regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients treated with benazepril. *Ann Hum Biol.* 2005; 32 (1): 30-43. DOI: 10.1080/03014460400027458
 19. Каримова И.А., Елисеева М.Р., Каримова Б.Ш., и др. Анtireмоделирующая активность небиволола у больных гипертонической болезнью с различными типами полиморфизма 4a/4b гена эндотелиальной NO-синтазы // Кардиология. – 2004. – Т. 44, вып. 8. – С.67-71. [Karimova IA, Eliseeva MR, Karimova BSh, et al. Antiremodeliruyushchaya aktivnost' neбиволола u bol'nyh gipertonicheskoy boleznyu s razlichnymi tipami polimorfizma 4a/4b gena endotelial'noj NO-sintazy [Antiremodeling activity of Nebivolol in patients with essential hypertension and various types of 4a/4b polymorphisms of endothelial NO synthase gene]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2004; 44 (8): 67-71. (In Russ.).]

К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПАРОДОНТА В ОБЛАСТИ НЕСЪЕМНЫХ КОНСТРУКЦИЙ С ОПОРОЙ НА ИМПЛАНТАТАХ ИЗГОТОВЛЕННЫХ ПО ТЕХНОЛОГИИ CAD/CAM

НИКИТИНА ЛУИЗА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4893-0314, Author ID: 861704; канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», 428015, Россия, Чебоксары, Московский пр-т, 15, тел.: +7-903-359-38-29, e-mail: prop.stom.zab@mail.ru

МУХАМЕДЖАНОВА ЛЮБОВЬ РУСТЕМОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0752-6497, Author ID: 797430; докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», 428015, Россия, Чебоксары, Московский пр-т, 15, тел.: +7-927-436-81-21, e-mail: prop.stom.zab@mail.ru

ЕГОРОВ МИХАИЛ АЛЕКСЕЕВИЧ, Author ID: 1075838; канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», 428015, Россия, Чебоксары, Московский пр-т, 15, тел.: +7-927-420-62-07, e-mail: prop.stom.zab@mail.ru

ГРОМОВА АННА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5554-7068; психолог, кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», 428015, Россия, Чебоксары, Московский пр-т, 15, тел.: +7-937-013-88-66, e-mail: prop.stom.zab@mail.ru

Реферат. Введение. В настоящей статье представлены результаты сравнительной оценки состояния пародонта в области ортопедических конструкций из диоксида циркония с опорой на имплантаты (с использованием цельноциркониевых абатментов). **Цель исследования** — изучить состояние пародонта в области несъемных конструкций с опорой на имплантатах, изготовленных по технологии CAD/CAM (CAD – компьютерное моделирование, CAM – компьютерное изготовление). **Материалы и методы.** Обследовано 40 пациентов в возрасте от 25 до 70 лет (22 мужчины и 18 женщин, исследуемая группа), протезирование которых было проведено с применением технологии компьютерного моделирования. Пациентам этой группы были установлены коронки из диоксида циркония на денальных имплантатах Nobel Biocare, Astra Tech, Straumann. Срок использования ортопедических конструкций на денальных имплантатах, изготовленных с применением CAD/CAM системы, составил $9,8 \pm 2,4$ года. Было сформировано 2 группы сравнения пациентов. I группу сравнения составили 40 пациентов сопоставимого гендерно-возрастного состава, которым были установлены несъемные металлокерамические конструкции с опорой на зубы. Средний срок эксплуатации ортопедических конструкций составил $9,5 \pm 2,7$ года. II группу сравнения также составили 40 пациентов аналогичного гендерно-возрастного состава, которым были установлены несъемные конструкции из диоксида циркония с опорой на зубы. Средний срок эксплуатации ортопедических конструкций составил $9,6 \pm 1,8$ года. Статистическая обработка результатов проведена с применением гипотезы однородности значений индексов Грин-Вермильона, Мюллемана-Коуэлла и йодного числа Свракова по группам. Гипотеза проверялась критерием Краскела-Уоллиса. Серия проверок гипотез была проведена с использованием критерия Вилкоксона. Результаты и их обсуждение. Клинические результаты состояния тканей пародонта показали достоверные отличия в гигиеническом состоянии полости рта (индекс Грина-Вермильона), степени выраженности воспалительных явлений (йодное число Свракова), кровоточивости десны (индекс Мюллемана-Коуэлла), выраженности феномена стиплинга у пациентов, пользующихся ортопедическими конструкциями из диоксида циркония как с опорой на имплантаты, так и на зубы. В проведенном исследовании отмечена долгосрочная ретенция ортопедических конструкций и их эстетический вид. Десневые части протеза из керамики на диоксиде циркония полностью удовлетворяли пациентов и не вызывали медицинских осложнений на протяжении всего периода использования. **Выводы.** Значения показателей состояния пародонта оказались наилучшими в группах пациентов, пользующихся ортопедическими конструкциями из диоксида циркония с опорой на имплантаты и с опорой на зубы, о чем свидетельствуют значения индексов Грина-Вермильона, Мюллемана-Коуэлла и йодного числа Свракова, достоверно отличающихся от аналогичных в группе пациентов, пользующихся металлокерамическими конструкциями с опорой на зубы.

Ключевые слова: протезирование, денальные имплантаты, абатменты, металлокерамические коронки, коронки из диоксида циркония, компьютерное моделирование, система CAD/CAM.

Для ссылки. Никитина Л.И., Мухамеджанова Л.П., Егоров М.А., Громова А.С. К вопросу об оценке состояния пародонта в области несъемных конструкций с опорой на имплантатах изготовленных по технологии CAD/CAM // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.52-57. DOI:10.20969/VSKM.2022.15(5).52-57.

TO THE QUESTION ABOUT EVALUATION OF THE STATE OF PERIODONTAL TISSUES IN THE AREA OF FIXED IMPLANT-SUPPORTED PROSTHESES MADE BY CAD/CAM TECHNOLOGY

NIKITINA LOUISE I., ORCID ID: 0000-0003-4893-0314, Author ID: 861704; C. Med. Sci., associate professor, the Head of the Department of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, 428015, Russia, Cheboksary, 15 Moskovsky Ave, tel.: +7-903-359-38-29, e-mail: prop.stom.zab@mail.ru
MUKHAMEDZHANOVA LYUBOV R., ORCID ID: 0000-0003-0752-6497, Author ID: 797430; D. Med. Sci., professor, professor of the Department of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, 428015, Russia, Cheboksary, 15 Moskovsky Ave, tel.: +7-927-436-81-21, e-mail: prop.stom.zab@mail.ru
EGOROV MIKHAIL A., Author ID: 1075838; C. Med. Sci., assistant professor of the Department of Dental Diseases

Abstract. Introduction. This article presents the results of a comparative assessment of the periodontal condition of implant-supported zirconia dioxide dental prostheses (with all-zirconia abutments). **Aim.** The aim of this research is to study the condition of periodontal tissues in the area of CAD-CAM technology driven implant-supported fixed dental prostheses. **Material and methods.** 40 patients aged from 25 to 70 years (22 men and 18 women, the main group) were examined and their prostheses were made with computer technology for modeling. Patients had zirconia dioxide crowns from three different manufacturers (Nobel Biocare, Astra Tech and Straumann) dental implants in this group. The service life of CAD/CAM implant-supported dental prostheses was 9.8 ± 2.4 years. Two comparison groups of patients were formed. Group I: 40 patients of comparable gender and age structure with tooth-supported fixed metal-ceramic dental prostheses. The average service life of dental prostheses: 9.5 ± 2.7 years. Comparison group II: 40 patients of similar gender and age structure with tooth-supported fixed zirconia dioxide dental prostheses. The average service life of dental prostheses: 9.6 ± 1.8 years. Statistical analysis was carried out with application of the hypothesis of homogeneity of the values of the Green-Vermilion, Mulleman-Cowell indices and Svrakov's iodine number by groups. The hypothesis was tested with the Kruskal-Wallis test and the Wilcoxon criterion. Results and discussion. Clinical results of periodontal tissues condition showed significant differences in the hygienic state of the oral cavity (Green-Wermilion index), the severity of inflammatory phenomena (Svrakov iodine number), gingival bleeding (Mulleman-Cowell index), the expression of the stippling phenomenon in patients using zirconia dioxide dental prostheses with both implant- and tooth-supported. Long-term restoration of the prostheses and their aesthetic appearance were observed in the study. The gingival parts of the zirconia dioxide ceramic prostheses were completely satisfactory for the patients and caused no medical complications during the entire period of use. **Conclusion.** The values of the periodontal condition indicators were the best in the groups of patients using implant-supported and tooth-supported zirconia dioxide prostheses, as evidenced by the values of the Green-Wermilion, Mulleman-Cowell and Svrakov iodine indexes, which differed significantly from similar parameters in the group of patients using tooth-supported metal-ceramic prostheses.

Keywords: prosthetics, dental implants, implant abutments, metal-ceramic crowns, zirconia dioxide crowns, computer modeling, CAD/CAM system.

For reference: Nikitina LI, Mukchamedzhanova LR, Egorov MA, Gromova AS. To the question about evaluation of the state of periodontal tissues in the area of fixed implant-supported prostheses made by cad/cam technology. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022. 15(5):52-57. DOI: 10/20969/VSKM.2022.15(5).52-57.

Введение. Требования, предъявляемые к эстетике улыбки, мотивируют практикующих клиницистов-стоматологов и производителей к поиску стоматологических биотолерантных материалов. Сегодня красивая улыбка имеет не только функциональное и эстетическое значение, но и является показателем определенного социального статуса. В течение последних десятилетий дентальная имплантация прочно вошла в амбулаторную стоматологическую практику, а протезирование с опорой на имплантатах стало протокольной процедурой для врача-стоматолога-ортопеда. Возросший интерес специалистов к материалам стоматологических протезов связан с активной разработкой и внедрением биотолерантных материалов: диоксида циркония, алюминия, титана, кобальт-хромового сплава, а также CAD/CAM технологии в практику ортопедической стоматологии. Физиологические и биохимические характеристики среды полости рта, тканей пародонта, технологические свойства протезных конструкций имеют существенное значение в достижении и сохранении остеоинтеграции с дентальными имплантатами. На сроки службы установленных на имплантатах ортопедических конструкций влияют: свойства материала имплантата, остеоинтегрированного в челюсти; свойства материала ортопедических конструкций; состояние тканей пародонта; гигиена рта [1]. Нередко коронки являются причиной возникновения воспалительных, в том числе пролиферативных, заболеваний тканей пародонта в области опорных дентальных имплантатов [2]. Патологические изменения в тка-

нях пародонта возникают в результате воздействия материала протеза на прилегающие ткани десны. Пародонтальные проблемы значительно осложняют гигиенический уход за полостью рта, снижают эстетический эффект протезирования, создают реальный риск нарушения целостности остеоинтегративных процессов. Так, согласно исследованию L. Ftimondini et al (2002), титановые поверхности зубных протезов были покрыты гомогенной плёнкой, содержащей большое количество бактерий [1]. Исследователи A. E. Bianchi, M. Bosetti, G. Doici, M.T. Sberna, F. Sanfilippo, M. Cannas (2004) установили, что оксид циркония имеет биосовместимость с тканями пародонта [1,3]. Клинически доказана меньшая аккумуляционная активность бактерий в составе зубного налёта, оптимальное прилегание мягких тканей и формирование стабильной тканевой манжетки вокруг коронки из циркония [2,4,5]. Получены статистически достоверные данные большей адсорбции фибробластов и остеобластов к поверхности циркония по сравнению с титаном [1,6].

Устранение дефектов при потере зубов дентальными имплантатами с последующим протезированием пациентов с использованием коронок из металлокерамики и диоксида циркония, облицованного керамикой, является остроактуальной проблемой в настоящее время [7,8]. При протезировании на имплантатах ортопедические конструкции могут иметь свои особенности [9,10]. Клиническая ситуация в полости рта является определяющим фактором при выборе ортопедической конструкции [11,12].

В центре пародонтологии и дентальной имплантации «Президент» г. Чебоксары в период с 2008 по 2021 гг. были изготовлены зубные протезы с применением CAD/CAM системы. Эта технология основана на использовании промышленных возможностей при изготовлении точных и прочных изделий с обязательным учётом индивидуальных требований [13]. В 1983 году Маттс Андерссон (Швеция) разработал уникальную технологию, которая позволила проводить изготовление мостовидных протезов, коронок, абатментов и виниров с применением высокотехнологичных аппаратных комплексов. Эта технология сочетает в себе индивидуализированную эстетику и промышленный производственный процесс, которые позволяют зуботехническим лабораториям и стоматологам выполнять эстетические работы высшего качества быстро, просто и по доступной цене. Основная идея технологии – использование каркасов, созданных по методу фрезирования блочных заготовок из титана, диоксида циркония или кобальт-хромового сплава в заводских условиях с применением технологии компьютерного моделирования [9,13]. Современные элементы обладают большой прочностью, при этом толщина готовой конструкции не превышает 0,4 мм. Конструкции из диоксида циркония позволяют достичь высоких эстетических и функциональных результатов. Они не травмируют ткани маргинальной десны и не вызывают аллергической реакции [14]. Формирование протеза вручную невозможно по причине высокой прочности материалов. Применяют систему CAD/CAM, осуществляющую три этапа: сканирование изображения отлитых с оттисков моделей зубов, виртуальное создание протеза, изготовление конструкции. Полученные результаты обрабатываются компьютерной программой и создаётся виртуальный протез, по которому с помощью роботизированной аппаратуры воспроизводится точная копия [13]. Весь процесс производства на заводе контролируется компьютерами на микронном уровне, поэтому влияние человеческого фактора абсолютно исключено [15]. Готовый каркас доставляется в клинику, дорабатывается и устанавливается в полость рта. Пациенту предоставляют сертификат подлинности на каждую конструкцию, что подтверждает чистоту использованного сырья с гарантийным сроком на 5 лет.

Цель исследования – изучить состояние пародонта в области несъёмных конструкций с опорой на имплантатах, изготовленных с применением CAD/CAM системы.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели нами проведено обследование 40 пациентов в возрасте от 25 до 70 лет (22 мужчины и 18 женщин), протезирование которых было проведено с применением технологии компьютерного моделирования (исследуемая группа). Срок эксплуатации ортопедических конструкций составил $9,8 \pm 2,4$ года. У пациентов исследуемой группы во рту имелись несъёмные ортопедические конструкции, изготовленные из диоксида циркония, с опорой на имплантатах (использованы

цельноциркониевые абатменты). Зубные протезы создавались с помощью персонализированной технологии компьютерного моделирования. На основании снятых врачом-ортопедом оттисков при помощи оптического сканера и компьютерного программного обеспечения создавалась 3D-модель каркаса максимальной точности. Разработанные в клинике виртуальные модели с помощью интернет-технологий отправлялись для изготовления на заводы Гётеборга (Швеция) и Нью-Йорка (США).

Нами было сформировано 2 группы сравнения пациентов. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. I группу сравнения составили 40 пациентов сопоставимого гендерно-возрастного состава, которым были установлены несъёмные металлокерамические конструкции с опорой на зубы. Средний срок эксплуатации ортопедических конструкций составил $9,5 \pm 2,7$ года. II группу сравнения также составили 40 пациентов аналогичного гендерно-возрастного состава, которым были установлены несъёмные конструкции из диоксида циркония с опорой на зубы. Средний срок эксплуатации ортопедических конструкций составил $9,6 \pm 1,8$ года.

Всем пациентам исследуемой группы и двух групп сравнения была проведена предпротетическая подготовка полости рта, включающая санационные мероприятия (терапевтические и хирургические), обучение гигиене рта, обучение гигиеническому уходу за протетическими конструкциями (включая ирригационные технологии). При протезировании передних отделов зубного ряда учитывались глубина преддверия полости рта (мелкое, среднее, глубокое), площадь кератинизированной десны (достаточная, недостаточная), соотношение маргинальной и альвеолярной десны, особенности прикрепления уздечек верхней / нижней губы, языка; наличие / отсутствие боковых слизистых тяжей. При выявлении указанных факторов риска были проведены мукогингивальные хирургические вмешательства. На момент начала курации все пациенты исследуемой группы и двух групп сравнения не имели соматической и аллергологической отягощенности, что подтверждено заключениями специалистов (терапевт, эндокринолог, гастроэнтеролог), а также имели интактный пародонт – это требование обозначено нами как критерий включения пациентов в исследование.

После установки несъёмных ортопедических конструкций пациенты обеих наблюдаемых нами групп были предупреждены о необходимости проведения процедуры профессиональной гигиены рта не реже 1 раза в 6 месяцев, а также использования дополнительных средств гигиены – ёршиков, монопучковых зубных щёток, ирригаторов для рта. Критериями мониторинга состояния пародонта пациентов трёх групп на протяжении всего периода наблюдения явились: уровень гигиены рта (индекс Грина-Вермильона); наличие / отсутствие воспаления межзубных десневых сосочков, маргинальной

и альвеолярной десны и степень выраженности воспаления (йодное число Свракова); сохранность контуров и высоты десневых сосочков; наличие / отсутствие рецессии десны; выраженность / растушеванность феномена стиплинга; наличие / отсутствие индуцированной и спонтанной кровоточивости (индекс Мюллемана-Коуэлла); сохранность / потеря эпителиального прикрепления; наличие / отсутствие грануляций; оценка подвижности зуба / имплантата; оценка глубины пародонтального кармана (мм); рентгенологические особенности состояния костной ткани.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программы «SPSS-14 for Windows». Методы статистической обработки данных: критерий Краскела-Уоллиса, критерий Вилкоксона.

Статистическая обработка полученных результатов. При обработке полученных данных нами была проведена на первом этапе проверка гипотезы однородности значений индекса Грин-Вермильона, индекса кровоточивости по Мюллеману-Коуэллу и йодного числа Свракова по группам. Проверялась гипотеза о том, что все показатели однородны между группами против альтернативы о том, что в какой-то из групп (группах) значения выше, чем у остальных. Гипотеза проверялась критерием Краскела-Уоллиса. На втором этапе статистической обработки была проведена серия проверок гипотез (с использованием критерия Вилкоксона) на проверку об однородности пары групп против альтернативы о том, что значения в выбранной группе выше / ниже, чем в остальных группах. По результатам тестирования по индексу Грина-Вермильона гипотеза отклоняется с р-значением = 0.0002 – одна из групп имеет значения выше остальных; аналогично тестирование по индексу Мюллемана-Коуэлла показало, что гипотеза отклоняется с р-значением = 0.0012; тестирование по йодному числу Свракова показало, что гипотеза отклоняется с р-значением = 0.0007, также одна из групп наблюдения имеет значения выше остальных. Представлена матрица корреляций между значениями соответствующих показателей пациентов трёх наблюдаемых групп.

Результаты и их обсуждение. Анализ жалоб пациентов исследуемой группы и двух групп сравнения на протяжении периода наблюдения свидетельствует о том, что пациенты исследуемой группы в единичных случаях отмечали кровоточивость десны при чистке зубов – 4 пациента (10.0%), тогда как во I группе сравнения аналогичные жалобы предъявляли 36 пациентов, что составило 90%; во II группе сравнения кровоточивость беспокоила также 4 пациентов (10.0%). Анализ данных, представленных в таблице 1, позволяет заключить, что значения индекса кровоточивости оказались наибольшими в группе пациентов, имеющих металлокерамические конструкции с опорой на зубы, тогда как аналогичные значения индекса в группах пациентов, имеющих конструкции из диоксида циркония, практически в 3 раза меньше (достоверные отличия по критерию Вилкоксона).

Таблица 1
Значения показателей состояния пародонта у
пациентов исследуемой группы и групп сравнения
Table 1
Statistical values of periodontal parameters in
patients of the main group and comparison groups

Группы	Исследуемая группа (циркониевые конструкции на имплантатах) n=40 (1)	Группа сравнения I (металлокерамические конструкции с опорой на зубы) n=40 (2)	Группа сравнения II (циркониевые конструкции с опорой на зубы) n=40 (3)
Показатели			
Индекс Грина-Вермильона, баллы	0.65 ± 0.10 p (1-2) = 0.0006 *	2.19 ± 0.33 p (2-3) = 0.00008*	0.58 ± 0.07 p (1-3) = 0.2937
Индекс Мюллемана-Коуэлла, баллы	0.60 ± 0.19 p (1-2) = 0.0019*	1.73 ± 0.27 p (2-3) = 0.0006*	0.47 ± 0.17 p (1-3) = 0.3278
Йодное число Свракова, баллы	0.73 ± 0.12 p (1-2) = 0.0003*	2.46 ± 0.33 p (2-3) = 0.0032*	1.13 ± 0.21 p (1-3) = 0.0817

*достоверное отличие (p<0,05)

Оценка гигиенического состояния полости рта по индексу Грина-Вермильона выявила хороший уровень у пациентов исследуемой группы и пациентов группы сравнения, имеющих циркониевые конструкции, и удовлетворительный уровень гигиены рта у пациентов с металлокерамическими конструкциями (показатели отличаются в 3,5 раза; достоверные отличия по критерию Вилкоксона).

Выраженность воспаления пародонта также оказалась максимальной (по значениям йодного числа Свракова) в группе пациентов с металлокерамическими конструкциями; при этом значения показателей индекса в 2,5-3 раза выше, чем у пациентов, пользующихся ортопедическими конструкциями из диоксида циркония (достоверность отличий подтверждена критерием Вилкоксона).

В аспекте проведенного исследования определённый интерес представляют данные о корреляционной зависимости между значениями изучаемых показателей. Так, статистическая обработка результатов свидетельствует о средней корреляционной зависимости (p=0,5) между значениями индекса кровоточивости и йодного числа Свракова у пациентов исследуемой группы. Выявлена сильная корреляционная зависимость между значениями индексов кровоточивости и Грина-Вермильона (p=0,81) и между значениями йодного числа Свракова и индекса Мюллемана-Коуэлла (p=0,69) у пациентов с циркониевыми конструкциями с опорой на зубы. Установлена сильная корреляционная зависимость между значениями показателей йодного числа Свракова и индекса кровоточивости (p=0,70), между значениями индекса Грина-Вермильона и индекса кровоточивости (p=0,80); средняя корреляционная зависимость между значениями йодного числа Свракова и индекса Грина-Вермильона (p=0,64) у пациентов с металлокерамическими конструкциями.

При оценке контуров десневых сосочков было отмечено, что в области конструкций в боковых отделах зубных рядов у пациентов с металлокерамическими конструкциями боковые скаты отличались неровностью, вершины сосочков были несколько уплощены (29 пациентов, 72,5%), при этом куполообразные контуры встретились у 6 пациентов (15,0%). У пациентов исследуемой группы значения этих показателей составили 12,5 % и 5,0% соответственно. У пациентов, имеющих циркониевые конструкции с опорой на зубы, ситуация была схожей с исследуемой группой. В области конструкций в передних отделах зубных рядов у пациентов исследуемой группы нами не было выявлено случаев деформации контуров десневых сосочков, тогда как у пациентов группы сравнения (с металлокерамическими протезами) таковые были выявлены у 8 пациентов (20%). Во всех описываемых случаях нами не зарегистрировано снижение высоты десневых сосочков.

Оценка сохранности зубодесневого прикрепления у пациентов группы сравнения (с металлокерамическими конструкциями) показала следующие результаты: у 2 пациентов (5%) оно было нарушено, глубина потери прикрепления составила 3 мм; у 12 пациентов (30%) был выявлен апикальный сдвиг зубодесневого прикрепления. У пациентов исследуемой группы плотность охвата конструкции мягкой тканью манжеткой была недостаточной у 3 пациентов (7,5%). Ни у одного из наблюдаемых пациентов не было отмечено образование грануляций, так же, как и подвижности зуба и имплантата.

Феномен стиплинга у пациентов всех наблюдаемых групп был сохранным, выраженным. Лишь у одного пациента с металлокерамическими конструкциями была выявлена некоторая растушёванность феномена стиплинга, что мы объясняем отягощённостью инсулинзависимым сахарным диабетом, развившимся спустя 4 года после установки конструкций. При обследовании тканей пародонта у 2 пациентов с титановыми абатментами, облицованными керамикой, выявлен хронический катаральный гингивит. У 3 пациентов диагностирован гингивит лёгкой степени тяжести. При зондировании у 3 пациентов определялось отсутствие плотных контактов на границе имплантат–кость. Рентгенологически определялось расширение периодонтальной щели в пришеечной области опорных имплантатов при сохранности плотности костных трабекул и ширины межтрабекулярных промежутков.

Выводы. Таким образом, настоящим исследованием показано, что значения показателей состояния пародонта оказались наилучшими в группах пациентов, пользующихся ортопедическими конструкциями из диоксида циркония с опорой на имплантаты и с опорой на зубы, о чем свидетельствуют значения индексов Грина-Вермильона, Мюллемана-Коуэлла и йодного числа Свракова, достоверно отличающихся от аналогичных в группе пациентов, пользующихся металлокерамическими конструкциями с опорой на зубы. Такая ситуация объясняется тем, что при изготовлении металлокерамических коронок

имеется определённый риск неравномерного прилегания коронки к маргинальной десне, глубокого расположения циркулярного уступа, наличия шероховатостей как на металлическом каркасе, так и на керамической облицовке конструкции. Отметим, что эффективность описываемой в настоящей статье технологии обеспечивается не только высокой производственной точностью ортопедических конструкций, но и высокой мотивацией пациентов к поддержанию гигиены рта. В подавляющем большинстве наблюдаемых нами случаев развитие воспаления в тканях пародонта обусловлено контаминацией пародонтопатогенной микрофлорой. По этой причине контролируемая гигиена рта и замещающих конструкций является ключевым фактором, обеспечивающим эффективность.

Методика двухэтапной и одноэтапной имплантации является весьма результативным методом устранения дефектов при потере зубов. Считаем, что благодаря протезированию ортопедическими конструкциями, изготовленными с применением CAD/CAM системы, удаётся применять методики дентальной имплантации в ежедневной практике врача-стоматолога и добиваться стабильного эстетического долгосрочного результата с сохранением объёма костной и мягких тканей. Мы ориентируемся на современные стандарты оказания помощи пациентам, открываем доступ к достоверной информации и высокотехнологичным методикам [12]. Более 45 лет мирового опыта инновационных разработок в области дентальной имплантации позволяют нам предложить пациентам надёжные и проверенные технологии для эффективного лечения.

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. Черевко Н. М. Оценка титановых имплантатов с шейкой из оксида циркония in vivo // Проблемы стоматологии. – 2007. – №2. – С. 72. [Cherevko NM. Ocenka titanovykh implantatov s shejkoj iz oksida cirkonija in vivo [Evaluation of titanium implants with a neck of zirconium oxide in vivo]. Problemy stomatologii [Problems of Dentistry]. 2007; 2: 72. (In Russ.)].
2. Вольф Г.Ф., Ратейцхак Э.М., Ратейцхак К.Х. Пародонтология: цветной атлас: пособие: руководство; пер. с нем.: О. Н. Лукинская; под ред. Г. М. Барера. Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 548 с. [Volf GF, Ratejchak JeM, Ratejchak KH. Parodontologiya: cvetnoj atlas: posobie: rukovodstvo; per. s nem.: O. N. Lukinskaya; pod red. G. M. Barera. [Periodontology: colour atlas: handbook; transl. from German: O. N. Lukinskaya; ed. by G. M. Barer]. Moskva: MEDpress-inform [Moscow: MEDpress-inform]. 2014; 548 p. (In Russ.)].
3. Никитина Л.И. Дентальная имплантация при первичной адентии: оценка состояния регионарного

- кровотока // Современная стоматология: сборник научных трудов, посвященный 125-летию основателя кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессора Исаака Михайловича Оксмана. – Казань: Изд-во КГМУ, 2017. – С. 312–323. [Nikitina LI. Dental'naja implantacija pri pervichnoj adentii: ocenka sostojanija regionarnogo krovotoka [Dental implantation in primary adentia: assessment of regional blood flow]. *Sovremennaja stomatologija: sbornik nauchnyh trudov, posvjashhennyj 125-letiju osnivatelja kafedry ortopedicheskoj stomatologii KGMU professora Isaaka Mihajlovicha Oksmana* [Modern dentistry. A collection of scientific works dedicated to the 125th anniversary of the founder of the Department of Prosthodontics of KSMU, Professor Isaak Mikhailovich Oxman.]. Kazan': Izd-vo KGMU [Kazan: KGMU Publ.]. 2017; 312–323. (In Russ.)].
4. Никольский В.Д., Журули Г.Н., Цаликова Н.А. Выбор конструкции протезов при протезировании на зубных имплантатах при полной адентии // Стоматология для всех. – 2015. – №4. – С. 48–52. [Nikol'skij VD, Zhuruli GN, Calikova NA. Vybore konstrukcii protezov pri protezirovanii na zubnyh implantatah pri polnoj adentii [Choice of implant-supported dentures design with full adentia]. *Stomatologija dlja vseh* [Dentistry for all]. 2015; 4: 48–52. (In Russ.)].
 5. Barone A, Marconcini S, Giammarinaro E, et al. Clinical outcomes of implants placed in extraction sockets and immediately restored: a 7-year single-cohort prospective study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2016; 18 (6): 1103–1112. DOI: 10.1111/cid.12393
 6. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология. Основы теории и практики. Минск: ООО «Юнипресс», 2002. – 368 с. [Paraskevich VL. Dental'naja implantologija. Osnovy teorii i praktiki [Dental implantology. The foundations of the theory and practice]. Minsk: ООО «Junipress» [Minsk: ООО «Junipress»]. 2002. 368 p. (In Russ.)].
 7. Дыгов Э.А. Клиническая характеристика состояния тканей пародонта в области дентальных имплантатов после протезирования несъемными металлокерамическими конструкциями // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 57–61 [Dygov EA. Klinicheskaya harakteristika sostoyaniya tkanej parodonta v oblasti dental'nyh implantatov posle protezirovaniya nes'emnymi metallokeramicheskimi konstrukcijami [Clinical characteristics of periodontal tissues in the area of dental implants after fixed metal-ceramic restorations]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Contemporary issues in science and education]. 2016; 2: 57–61. (In Russ.)]. <https://www.science-education.ru/pdf/2016/2/24164.pdf>
 8. Никитина Л.И. Использование дентальных имплантатов пациентам с первичной адентией // Актуальные вопросы стоматологии детского возраста: сб. науч. статей III Всерос. науч.-практ. конф. (Казань, 7 февраля 2020 г.). Казань: Изд-во КГМУ, 2020. – С. 130–133. [Nikitina LI. Ispol'zovanie dental'nyh implantatov pacientam s pervichnoj adentiej [Dental implant placement for patients with primary adentia]. *Aktual'nye voprosy stomatologii detskogo vozrasta: sb. nauch. statej III Vseros. nauch.-prakt. konf. (Kazan', 7 fevralja 2020 g.)*. [A collection of scientific articles of 3rd Russ. Sci. and Pr. Conf. «Current issues of pediatric dentistry» (Kazan, February 7, 2020)]. Kazan': Izd-vo KGMU [Kazan: KGMU Publ.]. 2020; 130–133. (In Russ.)].
 9. Andersson M, Carlsson L, Persson M, Bergman B. Accuracy of machine milling and spark erosion with a CAD/CAM system. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1996; 76(2): 187–193. DOI: 10.1016/S0022-3913(96)90305-4
 10. Buser D, Chappuis V, Belser UC, Chen S. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late? *Periodontology* 2000. 2017; 73(1): 84–102. DOI: 10.1111/prd.12170
 11. Загорский В.А., Робустова Т.Г. Протезирование зубов на имплантатах: руководство. – Москва: БИНОМ, 2011. – 352 с. [Zagorskij VA, Robustova TG. Protezirovanie zubov na implantatah: rukovodstvo [Dental prosthetics on implants: a guide]. Moskva: BINOM. [Moscow: BINOM]. 2011; 352 p. (In Russ.)].
 12. Perez A, Valente NA, Trottet L, et al. Immediate implants in the esthetic area: Our perspective and clinical guidelines. *J Oral Science Rehabilitation*. 2018; 4(1): 16–23.
 13. Pozzi A, Tallarico M, Marchetti M, et al. Computer-guided versus free-hand placement of immediately loaded dental implants: 1-year post-loading results of a multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2014; 7(3): 229–242.
 14. Pozzi A, Mura P. Immediate Loading of Conical Connection Implants: Up-to-2-Year Retrospective Clinical and Radiologic Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016; 31(1): 142–152. DOI: 10.11607/jomi.4061
 15. Уникальная технология Procera от компании Nobel Biocare // Онлайн-журнал «Ваш Стоматолог». [Unikal'naya tekhnologiya Procera ot kompanii Nobel Biocare [Unique Procera technology from Nobel Biocare]. *Online-zhurnal «Vash stomatolog»* [Online journal «Your Dentist»] (In Russ.)]. <http://www.vash-dentist.ru/protezirovanie/nesemnyie-p/tehnologiya-procera.html>

ОЦЕНКА ПРОПРИОЦЕПТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ

РОМАНОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5366-3735; аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: Dr.Romanov67@mail.ru

ГАРКАВИ АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4996-1657; докт. мед. наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: avgar22@yandex.ru

ДРОГИН АНДРЕЙ РОАЛЬДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4395-9425; канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: a.drogin@yandex.ru

ШИШОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8520-2346; канд. мед. наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: n_a_s_t_y_a_@list.ru

КНЕЛЛЕР ЛЕВ ОЛЕГОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4375-7495; канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения ГБУЗ г. Москвы ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 123423, Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44, e-mail: Okneller90@gmail.com

МОЛЧАНОВ ИВАН СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8263-0617; врач ЛФК, заведующий отделением восстановительного лечения Клиники «К+31», Россия, 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 4, e-mail: Vanjamol@yahoo.com

Реферат. Введение. В последнее время возродился интерес к первичному восстановлению передней крестообразной связки, что во многом связано с потенциальной возможностью сохранения её проприоцептивной функции. **Цель исследования:** оценить проприоцептивную функцию коленного сустава у пациентов, перенесших реинсерцию передней крестообразной связки с дополнительной аугментацией, и сравнить полученные результаты с аналогичными параметрами у пациентов, перенесших аутопластику данной связки с использованием сухожилия полусухожильной мышцы. **Материалы и методы.** Проведено исследование 40 пациентов, которые были разделены на две группы: в 1 группе (n=20) в связи с повреждением передней крестообразной связки была выполнена её реинсерция с дополнительной аугментацией, во 2 группе (n=20) – аутотрансплантация с использованием сухожилия полусухожильной мышцы. Проприоцептивную функцию оценивали не ранее, чем через 12 месяцев с момента операции с помощью методов активного воспроизведения пассивного позиционирования и восприятия применения силы. Кроме того, сравнивали функциональное состояние оперированного коленного сустава с использованием шкал-опросников Knee and Osteoarthritis Outcome Score и International Knee Documentation Committee. Оценку достоверности различий между исследуемыми группами проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни (различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$). **Результаты и их обсуждение.** Несмотря на сопоставимые функциональные результаты по шкалам-опросникам ($p > 0,05$), у пациентов 1 группы получены статистически значимые лучшие результаты коэффициента проприоцепции по всем использованным методам в сравнении со 2 группой ($p < 0,05$). Помимо этого, сравнительная оценка оперированного и контрольного здорового сустава внутри групп показала сопоставимые данные у пациентов 1 группы ($p > 0,05$) и статистически значимые различия у пациентов 2 группы ($p < 0,05$) также по всем использованным методам. **Заключение.** Полученные результаты продемонстрировали, что проприоцепция коленного сустава после первичного восстановления передней крестообразной связки практически идентична таковой в контрольном здоровом суставе и статистически значимо лучше, чем после её аутопластического замещения сухожилием полусухожильной мышцы.

Список ключевых слов: проприоцепция, передняя крестообразная связка, реинсерция, коленный сустав.

Для ссылки: Романов Д.А., Гаркави А.В., Дрогин А.Р. и др. Оценка проприоцептивной функции у пациентов после восстановления передней крестообразной связки // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.58-65. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).58-65.

ASSESSING OF PROPRIOCEPTIVE FUNCTION IN PATIENTS AFTER THE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT REPAIR

ROMANOV DMITRIY A., ORCID ID: 0000-0002-5366-3735; Postgraduate Student of the Department of Trauma, Orthopedics and Disaster Surgery, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Trubeckaya st., 8, building 2, Moscow, 119991, Russia, e-mail: Dr.romanov67@mail.ru

GARKAVI ANDREY V., ORCID ID: 0000-0003-4996-1657; Dr. Med. Sci., Prof. of the Department of Trauma, Orthopedics and Disaster Surgery, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Trubeckaya st., 8, building 2, Moscow, 119991, Russia, e-mail: Avgar22@yandex.ru

DROGIN ANDREY R., ORCID ID: 0000-0003-4395-9425; C. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Trauma, Orthopedics and Disaster Surgery, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Trubeckaya st., 8, building 2, Moscow, 119991, Russia, e-mail: A.drogin@yandex.ru

SHISHOVA ANASTASIYA A., ORCID ID: 0000-0001-8520-2346; C. Med. Sci., Assistant Professor of the Department of Trauma, Orthopedics and Disaster Surgery, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov,

Abstract. Introduction. Recently, interest has been revived in the primary repair of the anterior cruciate ligament, which is largely due to the potential possibility of preserving its proprioceptive function. **Aim.** The aim of the study was to evaluate the proprioceptive function of the knee joint in patients who underwent anterior cruciate ligament repair with additional augmentation and to compare the results with similar parameters in patients who underwent anterior cruciate ligament reconstruction using semitendinosus muscle tendon. **Material and methods.** 40 patients were evaluated, who were divided into two groups: in group 1 (n=20), due to damage to the anterior cruciate ligament, its repair with additional augmentation was performed; in group 2 (n=20), anterior cruciate ligament reconstruction using tendon of the semitendinosus muscle was performed. Proprioceptive function was tested no earlier than 12 months after surgery using the method of active reproduction of passive positioning and the force sense reproduction method. In addition, the functional state of the treated knee joint was compared using the Knee and Osteoarthritis Outcome Score and International Knee Documentation Committee questionnaire scales. The significance of differences between the study groups was assessed using the Mann-Whitney U-test (differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$). Results and discussions. Despite the similar functional outcomes on the questionnaire scales ($p > 0.05$), the patients of group 1 achieved statistically significant better results of the proprioception coefficient for all the methods used in comparison with group 2 ($p < 0.05$). In addition, a comparative assessment of the treated and contralateral healthy joint within the groups showed similar data in group 1 patients ($p > 0.05$) and statistically significant differences in group 2 ($p < 0.05$) also for all methods used. **Conclusion.** The study demonstrated that the proprioception of the knee joint after anterior cruciate ligament repair is almost identical to that in the contralateral healthy joint and is significantly better than after anterior cruciate ligament reconstruction with a semitendinosus muscle tendon.

Keywords: proprioception, anterior cruciate ligament, repair, knee joint.

For reference: Romanov DA, Garkavi AV, Drogin AR, Shishova AA, Kneller LO, Molchanov IS. Assessing of proprioceptive function in patients after the anterior cruciate ligament repair // The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):58-65. DOI:10.20969/VSKM.2022.15(5).58-65.

Введение. Передняя крестообразная связка (ПКС) играет важную роль в поддержании механической стабильности коленного сустава, препятствуя за счет своего анатомического расположения переднему и ротационному смещению большеберцовой кости относительно бедренной. Кроме того, в структуре ПКС содержится большое количество механорецепторов (тельца Руффини и Паччини, сухожильные органы Гольджи и свободные нервные окончания), стимуляция которых совместно со стимуляцией механорецепторов других капсульно-связочных структур при аномальных нагрузках инициирует различные типы рефлекторных ответов через нервную дугу, обеспечивая дополнительную динамическую стабильность сустава [1, 2]. Такая функция коленного сустава, осуществляющаяся за счет богатой сенсорной иннервации, называется проприоцепцией.

В последнее время именно функциональной, или динамической, нестабильностью, развивающейся в связи с выраженным снижением проприоцепции из-за уменьшения количества или полного отсутствия механорецепторов, объясняется высокий процент неудовлетворительных результатов хирургического замещения поврежденной ПКС различными трансплантатами, в особенности в тех случаях, когда достигается адекватная механическая стабильность сустава [1, 3, 4].

В качестве методов оценки проприоцепции предложено несколько тестов, среди которых выделяются методы на определение чувства положения сустава (активное воспроизведение пассивного позиционирования (АВПП) или определение

угла пассивного позиционирования), метод обнаружения порога пассивного движения (МОПД) и метод восприятия применения силы (ВПС). Использование данных методов в ряде исследований подтвердило, что проприоцептивная функция коленного сустава снижается как при несостоятельности ПКС, так и при её замещении различными трансплантатами [5–8].

На этом фоне всё больше проявляется интерес к первичному восстановлению ПКС при её проксимальных повреждениях, поскольку по мнению ряда авторов, сохранение нативной ткани связки при её адекватном натяжении будет способствовать восстановлению не только механической, но и проприоцептивной функции, что обеспечит лучшие функциональные результаты лечения [9–12]. Однако исследований, которые оценивали бы проприоцептивную функцию у пациентов, перенесших первичное восстановление ПКС, в доступной нам литературе обнаружено не было.

Таким образом **целью** данной работы явилась оценка проприоцептивной функции коленного сустава у пациентов, перенесших реинсерцию передней крестообразной связки с дополнительной аугментацией, и сравнение полученных результатов с аналогичными параметрами у пациентов, перенесших аутопластику ПКС с использованием в качестве ауто трансплантата сухожилия полусухожильной мышцы по методике all-inside.

Материалы и методы. В данное ретроспективное нерандомизированное клиническое исследование были включены 40 пациентов, которые в связи с нестабильностью коленного сустава на

фоне повреждения ПКС были оперированы в период с 2017 по 2020 гг. в травматолого-ортопедическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы». В зависимости от перенесенной операции пациенты были разделены на 2 группы. В 1 (основную) группу вошли 20 пациентов, перенесших первичное восстановление ПКС с дополнительной аугментацией по методике Internal Brace Ligament Augmentation (IBLA), а во 2 группу (группу сравнения) – 20 пациентов, перенесших аутопластику ПКС с использованием сухожилия полусухожильной мышцы по методике all-inside. Все пациенты, включенные в исследование, были оперированы одной группой хирургов и прошли курс реабилитации по одинаковому протоколу. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета. От всех участников исследования было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных данных выполняли на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 16.42 и IBM Statistica 12.0. Перед началом расчетов с помощью теста Колмогорова-Смирнова проводили проверку на нормальность распределения. В результате выборка не подчинялась законам нормального распределения, поэтому в статистической обработке использовали непараметрические методы статистической обработки. Оценку достоверности различий между исследуемыми группами проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и процентилей (25-го; 75-го), качественные - в виде абсолютных чисел и процентов. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Критерии включения в исследование:

- выполнение операции по поводу разрыва ПКС не позже, чем через 4 недели после травмы;
- срок, с момента выполненной операции не менее 12 месяцев;

Критерии невключения в исследование:

- повреждения других связочных структур (кроме ПКС) оперированного коленного сустава;
- повреждения контралатерального коленного сустава;
- рентгенологические признаки остеоартроза 2-4 ст. по Kellgren-Lawrence;
- неспособность или неготовность пациента к конструктивному сотрудничеству и выполнению рекомендаций.

Исследование проприоцептивной функции коленного сустава проводили не ранее, чем через 12 месяцев с момента выполнения операции с использованием биомеханической лечебно-диагностической системы Humac Norm (США) (рисунок 1).



Рисунок 1. Положение пациента на биомеханической лечебно-диагностической системе Humac Norm при исследовании проприоцептивной функции коленного сустава
Figure 1. The position of the patient on the Humac Norm biomechanical diagnostic and treatment system in the study of the proprioceptive function of the knee joint

Для оценки состояния проприоцепции использовали метод активного воспроизведения пассивного позиционирования (АВПП) и метод восприятия применения силы (ВПС).

Оценивали оба коленных сустава – как оперированный, так и контралатеральный. Первично внутри каждой группы сравнивали результаты между здоровым суставом и оперированным, а затем, поскольку показатель проприоцептивной функции индивидуален для каждого человека, в качестве окончательной оценки для сравнения результатов между двумя группами использовали коэффициент проприоцепции (разница полученных данных между здоровым и оперированным суставом), при этом значение коэффициента равно 0 (то есть отсутствие отличий) считали идеальным.

Исследование активного воспроизведения пассивного позиционирования проводили при целевых углах 60° и 45° градусов. Воспроизведение каждого из целевых углов проводилось трижды с интервалом 30 секунд. Определяли средний результат за три попытки, который сравнивали с исследуемым целевым углом: абсолютная ошибка, т.е. разница показателей без знаковой принадлежности, характеризовала проприоцепцию тестируемого сустава.

Исследование метода восприятия применения силы проводили при начальных углах в 45° и 60° в выставленном на Humac Norm режиме изометрического тестирования мышечной силы. При

каждом начальном угле пациент на первом этапе разгибал коленный сустав, воспроизводя максимально возможное изометрическое сокращение мышц, затем после отдыха в 300 секунд под визуальным контролем в течение 10 секунд запоминал силу в 50% от максимального, являющейся целевой, и в конце воспроизводил данное усилие уже без зрительного контроля. Между целевым и воспроизводимым без визуального контроля значениями силы рассчитывали разницу. Абсолютную ошибку двух значений использовали в качестве показателя проприоцепции.

Оценка функции коленного сустава. Для оценки функции оперированного коленного сустава в

сроки не менее 12 месяцев с момента операции применяли международные шкалы-опросники Knee and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) и International Knee Documentation Committee (IKDC), по каждой из которой диапазон «отличного» результата был определен в интервале 89-100 баллов.

Результаты и их обсуждение. Возраст пациентов обеих групп, гендерное распределение, а также медиана времени, прошедшего от момента получения травмы до оперативного вмешательства и частота сопутствующих повреждений менисков и суставного хряща представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов обеих групп

Table 1

Clinical and demographic findings in patients of both groups

	1-я группа (n=20) – первичное восстановление ПКС	2-я группа (n=20) – аутопластика ПКС
Медиана возраста (лет)	30,0 (22,8; 35,0)	30,5 (23,0; 38,0)
Количество мужчин/женщин	12 (60 %) / 8 (40 %)	11 (55 %) / 9 (45 %)
Медиана время от получения травмы до операции (дни)	15,5 (11,5; 20,5)	18,0 (10,8; 25,0)
Сопутствующие повреждения менисков	7 (35 %)	8 (40 %)
Сопутствующие повреждения суставного хряща	7 (35 %)	6 (30 %)

Медиана времени, прошедшего от момента оперативного вмешательства до исследования проприоцепции составила 14,0 (12,0; 15,3) месяцев для пациентов 1 группы и 14,0 (12,0; 15,3) месяцев для пациентов 2 группы.

Для пациентов 1 группы результаты метода активного воспроизведения пассивного позиционирования в сравнении между здоровым и оперированным коленными суставами не показали статистически значимых различий как при целевом

угле в 60° ($p>0,05$), так и при целевом угле в 45° ($p>0,05$). Медиана коэффициента проприоцепции составила -0,8 (-1,0; 0,3) и -0,4 (-1,1; 0,1) соответственно. Аналогичные, статистически незначимые, различия в результатах получены и при оценке метода восприятия применения силы при целевых углах в 45° ($p>0,05$) и 60° ($p>0,05$). Медиана коэффициента проприоцепции при данном методе исследования составила -1,0 (-3,0; 0) и -1,5 (-3,0; 0,3) соответственно (таблица 2).

Таблица 2

Результаты обследования оперированного и здорового суставов методами активного воспроизведения пассивного позиционирования (АВПП) и восприятия применения силы (ВСП) и коэффициент проприоцепции пациентов основной группы

Table 2

The results of examination of operated and healthy joints using the method of active reproduction of passive positioning and the force sense reproduction method and proprioception coefficient in patients of the main group

		Результат (Ме и 25;75 процентиля)	p
АВПП при 60°	Оперированный сустав	2,8 (1,1; 4,3)	>0,05
	Здоровый сустав	2,2 (1,5; 3,4)	
	Коэффициент проприоцепции	-0,8 (-1,0; 0,3)	
АВПП при 45°	Оперированный сустав	2,5 (1,5; 3,9)	>0,05
	Здоровый сустав	1,9 (1,0; 3,1)	
	Коэффициент проприоцепции	-0,4 (-1,1; 0,1)	
ВПС при 45°	Оперированный сустав	8,0 (5,5; 10,3)	>0,05
	Здоровый сустав	7,0 (4,8; 7,3)	
	Коэффициент проприоцепции	-1,0 (-3,0; 0)	
ВПС при 60°	Оперированный сустав	7,5 (5,0; 11,3)	>0,05
	Здоровый сустав	7,5 (5,8; 8,0)	
	Коэффициент проприоцепции	-1,5 (-3,0; 0,3)	

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших реинсерцию ПКС с дополнительной аугментацией, показатели проприоцептивной функции оперированного коленного сустава восстановились до сопоставимого со здоровым коленным суставом уровня.

Для пациентов 2 группы результаты метода активного воспроизведения пассивного позиционирования, напротив, показали статистически значимые различия в сравнении между здоровым и опериро-

ванным коленными суставами как при целевом угле в 60° ($p < 0,05$), так и при целевом угле в 45° ($p < 0,05$). Медиана коэффициента проприоцепции составила -2,5 (-3,6; -1,0) и -2,3 (-3,5; -1,4) соответственно. Аналогичные, статистически значимые результаты, получены и при оценке метода восприятия применения силы при целевых углах в 45° ($p < 0,05$) и 60° ($p < 0,05$). Коэффициент проприоцепции при данном методе исследования составил -4,0 (-6,0; -1,8) и -3,0 (-6,0; -1,8) соответственно (таблица 3).

Таблица 3

Результаты обследования оперированного и здорового суставов методами активного воспроизведения пассивного позиционирования (АВПП) и восприятия применения силы (ВПС) и коэффициент проприоцепции пациентов группы сравнения

Table 3

The results of examination of operated and healthy joints using the method of active reproduction of passive positioning and the force sense reproduction method and proprioception coefficient in patients of the comparison group

		Результат (Me и 25;75 процентиля)	p
АВПП при 60°	Оперированный сустав	4,1(3,6; 5,0)	<0,05
	Здоровый сустав	1,7(0,9; 2,6)	
	Коэффициент проприоцепции	-2,5(-3,6; -1,0)	
АВПП при 45°	Оперированный сустав	4,8(3,5; 5,8)	<0,05
	Здоровый сустав	1,7(0,9; 2,7)	
	Коэффициент проприоцепции	-2,3(-3,5; -1,4)	
ВПС при 45°	Оперированный сустав	9,5(8,0; 13,0)	<0,05
	Здоровый сустав	6,5(4,0; 8,3)	
	Коэффициент проприоцепции	-4,0(-6,0; -1,8)	
ВПС при 60°	Оперированный сустав	9,0(6,8; 11,3)	<0,05
	Здоровый сустав	5,0(4,8; 7,3)	
	Коэффициент проприоцепции	-3,0 (-6,0; -1,8)	

В отличие от пациентов 1 группы, у пациентов, которые перенесли аутопластику передней крестообразной связки с использованием сухожилия полусухозильной мышцы, отмечено статистически значимое снижение проприоцептивной функции в оперированном коленном суставе в сравнении со здоровым.

Сравнительная оценка коэффициентов проприоцепции между двумя группами показала статистически значимые лучшие результаты ($p < 0,05$) у пациентов 1 группы по всем использованным показателям (таблица 4).

Таблица 4

Сравнительный межгрупповой анализ показателей коэффициентов проприоцепции, полученных методами активного воспроизведения пассивного позиционирования и восприятия применения силы

Table 4

Comparative intergroup analysis of indicators of proprioception coefficients obtained using the method of active reproduction of passive positioning and the force sense reproduction method

Метод исследования	Коэффициент проприоцепции				p
	1 группа		2 группа		
	Me	25;75 процентиля	Me	25;75 процентиля	
АВПП при 60°	-0,8	(-1,0; 0,3)	-2,5	(-3,6; -1,0)	$p < 0,05$
АВПП при 45°	-0,4	(-1,1; 0,1)	-2,3	(-3,5; -1,4)	$p < 0,05$
ВПС при 45°	-1,0	(-3,0; 0)	-4,0	(-6,0; -1,8)	$p < 0,05$
ВПС при 60°	-1,5	(-3,0; 0,3)	-3,0	(-6,0; -1,8)	$p < 0,05$

Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о лучшем восстановлении проприоцептивной функции у пациентов, перенесших реинсерцию передней крестообразной связки, в сравнении с пациентами, которым была выполнена аутотрансплантация передней крестообразной

связки с использованием сухожилия полусухожильной мышцы.

В свою очередь, оценка функции коленного сустава по шкалам-опросникам IKDC и KOOS не показала статистически значимых отличий ($p > 0,05$) между двумя группами по каждой из шкал (таблица 5).

Сравнительный межгрупповой анализ функционального состояния коленного сустава по шкалам-опросникам IKDC и KOOS

Таблица 5

Comparative intergroup analysis of knee joint function according to IKDC and KOOS

Table 5

Шкала	Баллы				p
	1 группа		2 группа		
	Me	25;75 процентиля	Me	25;75 процентиля	
IKDC	91,0	(89,4; 95,4)	88,0	(87,4; 93,4)	>0,05
KOOS	92,5	(88,0; 95,0)	90,0	(86,5; 92,8)	>0,05

Таким образом, настоящее исследование показало, что проприоцепция коленного сустава после первичного восстановления ПКС практически идентична таковой в контралатеральном здоровом суставе и статистически значимо лучше, чем после аутопластического замещения ПКС сухожилием полусухожильной мышцы. В задачи проведенного нами исследования не входило получение исчерпывающего объяснения данного факта, однако можно предположить, что во многом это обусловлено сохранением кровоснабжения и иннервации восстановленной связки, содержащей в своей структуре большое количество механорецепторов, которые начинают адекватно функционировать, как только связка вновь начинает обеспечивать стабильность сустава за счет натяжения своих волокон [1, 13]. При трансплантации же ПКС её реиннервация хоть и происходит, но, по мнению ряда авторов, остается существенно сниженной, а специфические механорецепторы сохраняются лишь в остатках дистальной культы связки, и в полной мере не способны выполнять свои задачи [14–16].

Тем не менее, стоит отметить, что биомеханические тесты можно рассматривать как средство лишь косвенной оценки проприоцепции и общепризнанного стандартизированного метода её оценки не существует, однако используемые нами методы: активное воспроизведение пассивного позиционирования и метод восприятия силы считаются основными и описываются в ряде исследований.

Так, метод АВПП использовался для оценки проприоцепции коленного сустава как в условиях разрыва ПКС, так и после протезирования связки различными трансплантатами. При исследовании коленного сустава с разорванной ПКС авторы отмечают выраженное снижение проприоцептивной функции травмированного сустава [6–8], что позволило нам ориентироваться на данный метод. В свою очередь, исследования проприоцепции после аутотрансплантации ПКС показывают неоднородные результаты. Выводы ряда авторов говорят о снижении данной функции, что наблюдается и в нашей работе [5, 17, 18]. Однако, имеются данные

и о полном восстановлении проприоцепции уже через 6 месяцев с момента перенесенной операции [19]. В тоже время исследований, оценивающих проприоцепцию после реинсерции ПКС, нами в доступной литературе обнаружено не было.

Метод ВПС описывали San Martín-Mohr C. et al. [20], а также Li L. et al. [21] в качестве одного из основных в исследовании проприоцепции, однако по данным доступной нам литературы для оценки проприоцепции коленного сустава в условиях перенесенного оперативного вмешательства его не применяли, что возможно связано с трудоемкостью и сложностью метода. Несмотря на это, в нашем исследовании метод продемонстрировал различия как внутри групп, так и между группами аналогично с методом активного воспроизведения пассивного позиционирования.

Ограничениями данного исследования являются сравнительно небольшая выборка и его нерандомизированный характер. Кроме того, наличие в исследовании пациентов с сопутствующим повреждением менисков может отразиться на результатах, поскольку по мнению Assimakopoulos A.P. et al. и Jerosch J. et al. мениски играют роль в проприоцептивной функции сустава [22, 23], однако сопоставимое количество таких пациентов в обеих группах снижает значимость данного фактора при проведении сравнительного анализа.

В наших исследованиях мы не отметили прямой корреляции между показателями косвенной оценки состояния проприоцепции в оперированных суставах (где констатировано существенное преимущество у пациентов 1-й группы) и шкал-опросников, по которым средние результаты существенно не отличались. В то же время, функциональные результаты у пациентов 1-й группы все же были несколько лучше.

Связь уровня сохраненной проприоцепции с функцией оперированного коленного сустава требует дальнейшего глубокого изучения, особенно в отношении спортсменов, у которых это может отразиться на спортивных результатах. Однако, такое исследование не входило в задачи данной работы.

Заключение

1. Биомеханические методы «активного воспроизведения пассивного позиционирования» (АВПП) и «восприятия применения силы» (ВПС), выполненные в сравнении обеих нижних конечностей с применением лечебно-диагностической системы Нумас Норм, позволяют косвенно судить о состоянии проприоцепции в коленном суставе, оперированном по поводу повреждения ПКС.

2. Показатели биомеханических тестов в группе пациентов с восстановленной ПКС через 1 год после операции показали статистически значимое преимущество перед аналогичными данными в группе пациентов после аутопластики ПКС сухожилием полусухожильной мышцы по каждому из исследуемых показателей, однако в то же время, прямой корреляции с показателями функции коленного сустава, определенным по шкалам-опросникам, выявлено не было.

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. Banios K, Raoulis V, Fyllos A, et al. Anterior and Posterior Cruciate Ligaments Mechanoreceptors: A Review of Basic Science. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (2): 331. DOI: 10.3390/diagnostics12020331
2. Cabuk H, Kuşku Ç, Cabuk F. Mechanoreceptors of the ligaments and tendons around the knee. *Clinical Anatomy*. 2016; 29 (6): 789-795. DOI: 10.1002/ca.22743
3. Лисицын М.П. Артроскопическая реконструкция поврежденной передней крестообразной связки коленного сустава с использованием компьютерной навигации и перспективы ее морфо-функционального восстановления: специальность 14.01.15 «Травматология и ортопедия»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Лисицын Михаил Петрович; Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова. – Москва, 2012. – 238 с. [Lisitsyn MP. Artroskopicheskaya rekonstrukciya povrezhdenij perednej krestobraznoj svyazki kolennogo sustava s ispol'zovaniem komp'yuternoj navigacii i perspektivy ee morfo-funkcional'nogo vosstanovleniya [Arthroscopic reconstruction of injuries of the anterior cruciate ligament of the knee joint using computer navigation and the prospects for its morpho-functional restoration] : special'nost' [speciality] 14.01.15 «Травматологиya i ortopediya» [Traumatology and Orthopedics]: dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk [Dissertation for the degree of doctor of medical sciences] / Lisitsyn Mihail Petrovich; Moskovskij gosudarstvennyj mediko-stomatologicheskij universitet im. A. I. Evdokimova [Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov]. - Moskva [Moscow], 2012. - 239 p. (in Russ.)].
4. Dhillon MS, Bali K, Prabhakar S. Proprioception in anterior cruciate ligament deficient knees and its relevance in anterior cruciate ligament reconstruction. *Indian J Orthop*. 2011; 45 (4): 294-300. DOI: 10.4103/0019-5413.80320
5. Fleming JD, Ritzmann R, Centner C. Effect of an Anterior Cruciate Ligament Rupture on Knee Proprioception Within 2 Years After Conservative and Operative Treatment: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2021: 1-12. DOI: 10.1007/s40279-021-01600-z
6. Kim HJ, Lee JH, Lee DH. Proprioception in patients with anterior cruciate ligament tears: a meta-analysis comparing injured and uninjured limbs. *The American journal of sports medicine*. 2017; 45 (12): 2916-2922. DOI: 10.1177/0363546516682231
7. Rahbari A, Rahimi A, Kalantari KK, Baghban AA. Changes of Knee Proprioception in Athletes With an Isolated Unilateral Complete Anterior Cruciate Ligament Rupture in a Six-Month Follow-up. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*. 2021; 8 (4): 303-308. https://www.cjmb.org/uploads/pdf/pdf_CJMB_539.pdf
8. Relph N, Herrington L, Tyson S. The effects of ACL injury on knee proprioception: a meta-analysis. *Physiotherapy*. 2014; 100 (3): 187-95. DOI: 10.1016/j.physio.2013.11.002 (б. д.)
9. Gee MSM, Peterson CDR, Zhou ML, Bottoni CR. Anterior Cruciate Ligament Repair: Historical Perspective, Indications, Techniques, and Outcomes. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020; 28 (23): 963-971. DOI: 10.5435/JAAOS-D-20-00077
10. Houck DA, Kraeutler MJ, Belk JW, et al. Primary Arthroscopic Repair of the Anterior Cruciate Ligament: A Systematic Review of Clinical Outcomes. *Arthroscopy*. 2019; 35 (12): 3318-3327. DOI: 10.1016/j.arthro.2019.06.034
11. Mahapatra P, Horriat S, Anand BS. Anterior cruciate ligament repair - past, present and future. *J Exp Orthop*. 2018; 5 (1): 20. DOI: 10.1186/s40634-018-0136-6
12. van der List JP, DiFelice GS. Primary repair of the anterior cruciate ligament: A paradigm shift. *Surgeon*. 2017; 15 (3): 161-168. DOI: 10.1016/j.surge.2016.09.006
13. Li B, Wang YT, Bai LH, Wen Y. Changes of mechanoreceptors in different-state remnants of ruptured anterior cruciate ligament. *Int Orthop*. 2018; 42 (11): 2613-2618. DOI: 10.1007/s00264-018-3933-8
14. Kosy JD, Mandalia VI. Anterior Cruciate Ligament Mechanoreceptors and their Potential Importance in Remnant-Preserving Reconstruction: A Review of Basic Science and Clinical Findings. *J Knee Surg*. 2018; 31 (8): 736-746. DOI: 10.1055/s-0037-1608941
15. Rebmann D, Mayr HO, Schmal H, et al. Immunohistochemical analysis of sensory corpuscles in human transplants of the anterior cruciate ligament. *J Orthop Surg Res*. 2020; 15 (1): 270. DOI: 10.1186/s13018-020-01785-5
16. Sha L, Xie G, Zhao S, Zhao J. A morphologic and quantitative comparison of mechanoreceptors in the tibial remnants of the ruptured human anterior cruciate ligament. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (5): e6081. DOI: 10.1097/MD.0000000000006081
17. Busch A, Blasimann A, Mayer F, Baur H. Alterations in sensorimotor function after ACL reconstruction during active joint position sense testing. A systematic review.

- PLoS One. 2021; 16(6): e0253503. DOI: 10.1371/journal.pone.0253503
18. Relph N, Herrington L. Knee joint position sense ability in elite athletes who have returned to international level play following ACL reconstruction: A cross-sectional study. *Knee*. 2016; 23 (6): 1029-1034. DOI: 10.1016/j.knee.2016.09.005
 19. Angoules AG, Mavrogenis AF, Dimitriou R, et al. Knee proprioception following ACL reconstruction; a prospective trial comparing hamstrings with bone-patellar tendon-bone autograft. *Knee*. 2011; 18 (2): 76-82. DOI: 10.1016/j.knee.2010.01.009
 20. San Martín-Mohr C, Cristi-Sánchez I, Pincheira PA, et al. Knee sensorimotor control following anterior cruciate ligament reconstruction: A comparison between reconstruction techniques. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0205658. DOI: 10.1371/journal.pone.0205658
 21. Li L, Ji ZQ, Li YX, Liu WT. Correlation study of knee joint proprioception test results using common test methods. *J Phys Ther Sci*. 2016; 28 (2): 478-82. DOI: 10.1589/jpts.28.478
 22. Assimakopoulos AP, Katonis PG, Agapitos MV, Exarchou EI. The innervation of the human meniscus. *Clin Orthop Relat Res*. 1992; 275: 232-236.
 23. Jerosch J, Prymka M. Proprioception and joint stability. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1996; 4 (3): 171-179. DOI: 10.1007/BF01577413

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ЖЕЛЕЗА (III) ГИДРОКСИД САХАРОЗНОГО КОМПЛЕКСА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА

СМИРНОВА МАРИНА ПЕТРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8988-998X, Scopus Author ID 55557722500, WOS Researcher ID CAG-1510-2022, RSCI Author ID 966593, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, тел. 8-910-975-48-72, e-mail: msm76-743@yandex.ru

ЧИЖОВ ПЕТР АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7969-6538, Scopus Author ID 57225743248, WOS Researcher ID ABD-2317-2021, RSCI Author ID 474084, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, e-mail: p.chizhov63@gmail.com

БАРАНОВ АНДРЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7847-1679, Scopus Author ID: 7201565006, WOS Researcher ID CAG-3815-2022, RSCI Author ID 701166, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, e-mail: bara_aa@mail.ru

Реферат. Введение. Дефицит железа диагностируется у 59% пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Эффективность терапии препаратами железа у таких больных не исследовалась. **Цель исследования:** изучить эффективность внутривенного введения железа (III) гидроксид сахарозного комплекса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и дефицитом железа. **Материалы и методы.** Проведено исследование на 55 больных ишемической болезнью сердца и/или гипертонической болезнью, осложненной хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с дефицитом железа (14 мужчин и 41 женщина), средний возраст 71,88±6,90 лет. Пациенты основной группы (30 человек) помимо традиционной терапии получали железа (III) гидроксид сахарозный комплекс, больные контрольной группы (25 человек) - только традиционную терапию. У всех больных оценивали функциональную активность, выраженность клинических проявлений, астении, тревоги, депрессии, качество жизни, проводили эхокардиоскопию, общий анализ крови, определяли показатели обмена железа. Все обследования в основной и контрольной группах проводили до начала исследования, через 2 недели терапии, через 2 и 6 месяцев после окончания лечения. Статистический анализ результатов в разные сроки наблюдения проводили с помощью программ Stata/MP version 14.0 и MedCalc Statistical Software version 18.2.1. **Результаты и обсуждение.** Включение в комплексную терапию железodefицитных больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса железа (III) гидроксид сахарозного комплекса повышает уровень железа, ферритина, гемоглобина и насыщение трансферрина железом и уменьшает клинические проявления сердечной недостаточности, выраженность астении, тревоги, депрессии и повышает физическую работоспособность и качество жизни. Положительный эффект препарата железа проявляется к моменту окончания курса лечения, достигает максимума через 2 месяца и сохраняется в течение 6 месяцев. **Заключение.** Для повышения эффективности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с дефицитом железа рекомендуется проведение комплексной терапии, включающей, в дополнение к традиционному лечению, введение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, дефицит железа, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс.

Для ссылки: Смирнова М.П., Чижов П.А., Баранов А.А. Эффективность внутривенного введения железа (III) гидроксид сахарозного комплекса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и дефицитом железа // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. – С.66-72. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).66-72.

EFFECTIVENESS OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF IRON (III) SUCROSE COMPLEX HYDROXIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION AND IRON DEFICIENCY

ISMIRNOVA MARINA P., ORCID ID: 0000-0002-8988-998X, Scopus Author ID 55557722500, WOS Researcher ID CAG-1510-2022, RSCI Author ID 966593, C. Med. Sci., Associate Professor of Department of Internal Medicine of Yaroslavl State Medical University, Revolyutsionnaya St., 5, Yaroslavl, 150000, Russia, phone 8-910-975-48-72, e-mail: msm76-743@yandex.ru

CHIZHOV PETR A., ORCID ID 0000-0001-7969-6538, Scopus Author ID 57225743248, WOS Researcher ID ABD-2317-2021, RSCI Author ID 474084, D. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Internal Medicine of Yaroslavl State Medical University, Revolyutsionnaya St., 5, Yaroslavl, 150000, Russia, e-mail: p.chizhov63@gmail.com

BARANOV ANDREY A., ORCID ID 0000-0001-7847-1679, Scopus Author ID: 7201565006, WOS Researcher ID CAG-3815-2022, RSCI Author ID 701166, D. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry of Yaroslavl State Medical University, Revolyutsionnaya St., 5, Yaroslavl, 150000, Russia, e-mail: bara_aa@mail.ru

Abstract. Introduction. Iron deficiency is diagnosed in 59% of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. The efficacy of iron therapy in these patients has not been studied. **Aim.** The purpose of the study is to study the effectiveness of intravenous administration of iron (III) hydroxide sucrose complex in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency. **Material and methods.** A study was conducted on 55 patients with ischemic heart disease and/or hypertension complicated by chronic heart failure with preserved ejection fraction with iron deficiency (14 men and 41 women), mean age 71.88 ± 6.90 years. Patients of the main group (30 people) in addition to traditional therapy received iron (III) hydroxide-sucrose complex, patients of the control group (25 people) received only traditional therapy. In all patients, functional activity, the severity of clinical manifestations, asthenia, anxiety, depression, quality of life were assessed, echocardiography, complete blood count, and iron metabolism were determined. All examinations in the main and control groups were performed before the start of the study, after 2 weeks of therapy, 2 and 6 months after the end of treatment. Statistical analysis of the results at different observation times was performed using Stata/MP version 14.0 and MedCalc Statistical Software version 18.2.1. **Results and discussion.** The inclusion of iron (III) hydroxide sucrose complex in the complex therapy of iron-deficient patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction increases the level of iron, ferritin, hemoglobin and transferrin iron saturation and reduces clinical manifestations of heart failure, severity of asthenia, anxiety, depression and increases physical performance and quality of life. The positive effect of the iron preparation appears by the end of the course of treatment, reaches a maximum after 2 months and lasts for 6 months. **Conclusion.** To increase the effectiveness of the treatment of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency, it is recommended to conduct complex therapy, including, in addition to traditional treatment the administration of iron (III) sucrose hydroxide complex. **Keywords:** heart failure with preserved ejection fraction, iron deficiency, iron (III) hydroxide sucrose complex. **For reference:** Smirnova MP, Chizhov PA, Baranov AA. / Effectiveness of intravenous administration of iron (III) sucrose complex hydroxide in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):66-72. **DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(5).66-72.

Введение. Дефицит железа (ДЖ) – частая коморбидная патология у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая способствует ухудшению физической работоспособности и качества жизни таких больных и увеличению числа госпитализаций [1, 2]. У больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) ДЖ диагностируется даже чаще, чем у больных с низкой (ХСНнФВ) или промежуточной фракцией выброса (ХСНпФВ) левого желудочка [3]. ДЖ у больных с ХСНсФВ снижает толерантность больных к физической нагрузке, функциональные возможности и качество жизни [3]. В ряде исследований была показана эффективность сахарозы железа или карбоксимальтозы железа в терапии больных с ХСНнФВ [4,5,6]. Наиболее убедительные данные получены в крупных рандомизированных клинических исследованиях FAIR-HF [5] и CONFIRM-HF [6], что нашло отражение в европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [7,8]. Что касается коррекции ДЖ у больных с ХСНсФВ, то в доступной литературе нет данных по таким законченным исследованиям. В то же время, принимая во внимание результаты терапии препаратами железа у больных с ХСНнФВ, можно предполагать потенциальную терапевтическую пользу от внутривенного введения железа у пациентов с ХСНсФВ в виде значительного улучшения качества жизни и функциональной способности таких пациентов. Важность и необходимость лечения сопутствующей патологии у больных с ХСНсФВ, в частности, дефицита железа, подчеркивается и в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2021 [7].

Учитывая вышесказанное, целью исследования было изучить эффективность внутривенного введения железа (III) гидроксид сахарозного комплекса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и дефицитом железа.

Материалы и методы: Исследование проведено на базе терапевтического отделения ГБУЗ ЯО

«Центральная городская больница» на 55 больных ишемической болезнью сердца и/или гипертонической болезнью, осложненной ХСНсФВ 2-3 ФК (NYHA) с синдромом дефицита железа (14 мужчин и 41 женщина), средний возраст $71,88 \pm 6,90$ лет.

Критериями включения в исследование были: 1) наличие ХСН 2-3 ФК (NYHA); 2) сохраненная фракция выброса ($>50\%$); 3) наличие дефицита железа, определяемого в соответствии с рекомендациями ESC и Российскими клиническими рекомендациями [7, 8]: уровень ферритина в крови менее 100 мкг/л или концентрация ферритина в диапазоне 100-299 мкг/л при насыщении трансферрина железом $<20\%$. Критериями исключения были наличие воспалительных, аутоиммунных, онкологических и тяжелых заболеваний печени. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол и дизайн исследования были одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Было сформировано две группы: 1) основная; 2) контрольная. При формировании групп была обеспечена структурная репрезентативность.

В основную группу вошли 30 человек. В дополнение к традиционной терапии ХСН (ИАПФ или блокаторы АТ1-рецепторов, бета-блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, мочегонные) пациенты данной группы получали железа (III) гидроксид сахарозный комплекс в дозировке, определенной по формуле Ганзони [7] с учетом исходного уровня гемоглобина у пациента. Препарат вводили внутривенно капельно в дозе 200 мг железа через день, длительность лечения составила 1-2 недели. Суммарная доза железа в зависимости от исходного состояния составляла от 600 до 1000 мг железа.

Группу контроля составили 25 пациентов. Больные этой группы за время пребывания в стационаре получали только традиционную терапию ХСН.

У всех пациентов, включенных в исследование, до начала лечения, через 2 недели после начала

лечения, через два месяца после проведенного лечения и через 6 месяцев после окончания терапии оценивали следующие показатели: физическая активность по тесту 6-минутной ходьбы (Т6М) в метрах, выраженность клинических проявлений по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в баллах, качество жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с сердечной недостаточностью (MLQ) в баллах, выраженность тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS в баллах, выраженность различных проявлений астении по шкале MFI-20 в баллах (общая астения – ОА, физическая астения – ФА, пониженная активность – ПА, снижение мотивации – СМ, психическая астения – ПС, суммарная выраженность астении – СА). Кроме того, у всех пациентов проводили сравнительную оценку следующих лабораторных показателей: концентрация железа (Fe) в мкмоль/л; уровень ферритина (ФЕР) в мкг/л, трансферрина (ТРФ) в г/л, с-реактивного белка (СРБ) в мг/л, NT-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в пг/мл, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) в %, число эритроцитов (RBC) $\times 10^{12}$, уровень гемоглобина (HGB) в г/л, средний объем эритроцита (MCV) в фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) в пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците в г/л (MCHC), показатель распределения эритроцитов по величине RDW-SD в фл. Помимо этого, у всех больных проводили эхокардиографию в те же сроки в стандартных позициях по общепринятой методике.

Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) определяли по методу Симпсона в %, продольную сократительную способность левого и правого желудочков оценивали в тканевом доплеровском режиме по скорости движения фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов в систолу в м/с.

Статистический анализ результатов исследования изучаемых показателей в разные сроки наблюдения в основной и контрольной группах проводили с помощью программ Stata/MP version 14.0 (StataCorp Enhancements, TX 77845, USA) и MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018). Нормальность распределения оценивали тестом Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для сравнения результатов в двух группах использовали t-критерий Стьюдента, данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального, для сравнения результатов в двух группах применяли U-тест Манна-Уитни, данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения показателей исследуемых групп в динамике использовали тест Вилкоксона для зависимых выборок. За уровень достоверности принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Достоверных различий в основной и контрольной группах по возрасту, половому составу, индексу массы тела, соотношению больных с 2 и 3 ФК ХСН, сопутствующим заболеваниям, ФВ ЛЖ, уровню NT-proBNP (табл.1), а также получаемой традиционной терапии ХСН не было.

Таблица 1

Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Table 1

Comparative characteristics of the main and control groups

	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст, лет	70,37±6,60	72,86± 7,96	0,230
Вес, кг	77,52 ±7,13	76,35 ±9,79	0,662
Рост, см	167,80 ±8,80	167,20 ±7,98	0,817
Индекс массы тела, кг/м ²	27,66 ±3,20	27,36 ±3,53	0,770
ФВ ЛЖ, %	63,15± 7,77	60,11± 9,38	0,247
NT-proBNP, пг/мл	345,20 (148,20; 483,40)	322,00 (136,00; 481,39)	0,704
Мужской пол	7 (23%)	6 (24%)	0,867
ХСН ФК2	14 (46%)	11 (44%)	0,776
ХСН ФК3	16 (54%)	14 (56%)	0,776
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе	5 (15%)	4 (16%)	0,840
Сахарный диабет в анамнезе	7 (23%)	6 (24%)	0,867
Фибрилляция предсердий постоянная	7 (23%)	6 (24%)	0,867
Фибрилляция предсердий персистирующая	3 (10%)	2 (8%)	0,622
Анемия	9 (30%)	7 (28%)	0,755

Исследуемые группы до начала лечения не имели значимых отличий по клиническим параметрам (табл.2) и лабораторным показателям (табл. 3).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, через 2 недели лечения в основной группе достоверно увеличи-

лось расстояние, проходимое за 6 минут, улучшилось качество жизни и снизились клинические проявления сердечной недостаточности по шкале ШОКС и выраженность различных компонентов астенического синдрома, а также тревоги и депрессии.

Через два месяца после лечения в основной группе все исследованные показатели не отличались от таковых через 2 недели лечения и были достоверно лучше, чем до начала лечения (табл.2).

В контрольной группе через 2 месяца после лечения состояние, проходимое за 6 минут, достоверно снизилось, а клинические проявления по ШОКС достоверно усилились, по сравнению с таковыми через 2 недели лечения. Все изученные клинические показатели в основной группе через 2 недели и 2 месяца после лечения были лучше, чем в контрольной.

Динамика лабораторных показателей в основной и контрольной группах на фоне лечения представлена в таблице 3. Как видно из табл.3, через 2 недели лечения в основной группе установлено достоверное повышение уровня Fe, ФЕР, КНТЖ, HGB и МСН. Через 2 месяца после лечения в основной группе уровни Fe, ФЕР, HGB, КНТЖ продолжали оставаться выше, чем до начала лечения, а показатель ани-

зоцитоза RDW-SD стал достоверно меньше, чем в исходном состоянии.

В контрольной группе через 2 недели лечения никакой динамики показателей обмена железа и крови не отмечено, а через 2 месяца уровень ФЕР стал достоверно ниже, чем в исходном состоянии.

Через 6 месяцев после лечения достоверные отличия лабораторных показателей от таковых в исходном состоянии в основной и контрольной группах отсутствовали. Несмотря на это, через 6 месяцев после лечения в основной группе сохранялся позитивный эффект по всем исследованным клиническим показателям (табл.4). В контрольной группе больных в этот срок наблюдения отмечено достоверное снижение физической работоспособности по Т6М, в сравнении исходными данными. Все исследованные клинические параметры в основной группе в данный срок наблюдения были лучше, чем в контрольной (табл.4).

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов основной и контрольной группы в динамике через 2 недели и 2 месяца

Table 2

Clinical characteristics of patients of the main and control groups in 2 weeks and in 2 months

	До начала лечения, 1	Через 2 недели после лечения, 2	Через 2 месяца после лечения, 3	Достоверность различий, p		
				1-2	1-3	2-3
Основная группа, N=30						
Т6М, м	302,00 (218,00; 330,00)	357,00 (288,00; 389,00)	356,00 (292,00; 385,00)	0,004	0,000	0,258
ШОКС, балл	4,00 (4,00;7,00)	2,00 (2,00;4,00)	2,00 (2,00; 4,00)	0,000	0,000	0,248
ОА, балл	12,00 (11,00;13,00)	10,00 (8,00;11,00)	10,00 (8,00; 10,00)	0,003	0,000	0,591
ФА, балл	12,00 (12,00;14,00)	11,00 (10,00;12,00)	11,00 (10,00;12,00)	0,019	0,000	0,862
ПА, балл	12,00 (10,00;14,00)	10,00 (8,00;11,00)	10,00 (8,00; 11,00)	0,012	0,000	0,181
СМ, балл	10,00 (8,00;12,00)	7,00 (6,00;10,00)	8,00 (6,00; 8,00)	0,013	0,000	0,562
ПС, балл	8,00 (6,00; 10,00)	6,00 (4,00; 8,00)	6,00 (5,00; 8,00)	0,010	0,000	0,533
СА, балл	54,00 (48,00; 60,00)	42,00 (40,00; 51,00)	44,00 (40,00; 49,00)	0,005	0,000	0,407
Тревога, балл	7,00 (5,00; 9,00)	4,00 (3,00; 5,00)	4,00 (2,00; 5,00)	0,005	0,000	0,351
Депрессия, балл	7,00 (5,00; 10,00)	4,00 (2,00; 5,00)	4,00 (2,00; 6,00)	0,002	0,000	0,348
MLQ, балл	45,00 (32,00; 52,00)	37,00 (25,00; 45,00)	37 (25,00; 45,00)	0,030	0,000	0,484
Контрольная группа, N=25						
Т6М, м	268,00 (210,00; 316,50)	285,00 (225,00; 328,50)**	278,00 (218,00;325,00)***	0,000	0,021	0,025
ШОКС, балл	5,00 (4,00; 6,00)	4,00 (3,00; 5,00)**	4,50 (4,00;6,00)***	0,023	0,004	0,010
ОА, балл	12,00 (11,00;14,00)	12,00 (9,50;14,50)*	12,00 (10,00;14,00)**	0,254	0,041	0,531
ФА, балл	14,00 (11,00; 16,00)	12,00 (11,00; 14,50)	13,50 (11,00; 14,00)	0,260	0,032	0,811
ПА, балл	12,00 (10,00; 14,50)	12,00 (8,50; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)	0,692	0,202	0,326
СМ, балл	10,00 (7,00; 13,00)	10,00 (8,00; 12,00)	10,00 (7,00; 12,00)	0,647	0,123	0,726
ПС, балл	8,00 (6,50; 11,00)	8,00 (6,00; 11,00)	8,00 (6,00; 11,00)	0,331	0,108	0,753
СА, балл	57,50 (45,00; 69,50)	54,50 (42,00; 64,50)*	55,00 (47,00; 65,50)**	0,475	0,004	0,601
Тревога, балл	8,00 (4,00; 10,00)	6,00 (4,00; 8,00)*	6,00 (4,00; 8,00)**	0,192	0,202	0,175
Депрессия, балл	8,00 (4,00; 10,50)	8,00 (3,00; 10,00)**	8,00 (4,00; 9,00)***	0,871	0,099	0,912
MLQ, балл	46,00 (37,50; 52,00)	45,00 (34,50; 52,00)**	45,00 (35,00; 52,00)**	0,761	0,251	0,190

Примечания: различия между основной и контрольной группами обозначены: * - при $p < 0,05$, ** - при $p < 0,01$, *** - при $p < 0,005$

Таблица 3

**Лабораторные показатели пациентов основной и контрольной группы
в динамике через 2 недели и 2 месяца**

Table 3

**Laboratory parameters of patients of the main and control groups
in 2 weeks and in 2 months**

	До начала лечения, 1	Через 2 недели после лечения, 2	Через 2 месяца после лечения, 3	Достоверность различий, p		
				1-2	1-3	2-3
Основная группа, N=30						
Fe, мкмоль/л	15,32± 4,16	19,99± 3,62	18,52± 3,48	0,001	0,001	0,061
СРБ, мг/л	0,30 (0,20; 0,40)	0,20 (0,10; 0,30)	0,18 (0,10; 0,26)	0,055	0,006	0,471
ТРФ, г/л	2,38 (2,10; 2,65)	2,14 (1,98; 2,48)	2,46 (2,16; 2,76)	0,208	0,191	0,421
ФЕР, мкг/л	63,00 (33,00; 82,00)	127,00 (110,00; 145,00)	106,00 (88,00; 135,00)	0,000	0,002	0,037
КНТЖ, %	26,71± 9,85	36,28± 9,54	30,23± 9,33	0,002	0,044	0,001
NT-proBNP, пг/мл	345,20 (148,20; 483,40)	216,45 (125,50; 264,34)	214,38 (118,20; 388,00)	0,000	0,000	0,866
RBC x10 ¹² /л	4,61 (4,18; 5,02)	4,52 (4,14; 4,84)	4,40 (4,05; 4,69)	0,521	0,068	0,081
HGB, г/л	128,00 (118,00; 136,00)	136,00 (129,00; 142,00)	131,60 (127,00; 135,00)	0,032	0,653	0,042
MCV, фл	82,90 (79,80; 88,10)	84,00 (82,10; 87,10)	86,30 (82,0; 91,00)	0,273	0,109	0,001
MCH, пг	28,90 (27,60; 30,80)	32,00 (29,50; 35,00)	29,15 (27,70; 32,60)	0,002	0,003	0,271
MCHC, г/л	351,00 (336,00; 368,00)	356,00 (340,00; 368,00)	339,00 (318,00; 351,00)	0,821	0,067	0,332
RDW-SD, фл	60,40 (56,60; 62,20)	59,10 (50,10; 61,00)	56,00 (47,00; 60,60)	0,265	0,003	0,092
Контрольная группа, N=25						
Fe, мкмоль/л	16,79 5,19	15,53 4,69	16,98 5,27	0,541	0,563	0,056
СРБ, мг/л	0,15 (0,10; 0,20)	0,10 (0,10; 0,20)	0,10 (0,00; 0,20)	0,651	0,027	0,172
ТРФ, г/л	2,68 (2,14; 3,46)	2,43 (2,04; 3,27)	2,39 (2,13; 3,49)	0,481	0,781	0,737
ФЕР, мкг/л	81,00 (50,50; 131,00)	72,50 (56,00; 119,00)	74,50 (47,00; 106,00)	0,781	0,026	0,303
КНТЖ, %	27,23 12,08	25,09 9,84	27,19 9,82	0,448	0,875	0,074
NT-proBNP, пг/мл	322,00 (136,00; 481,39)	302,12 (127,00; 383,27)	310,10 (127,00; 412,00)*	0,000	0,000	0,094
RBC x10 ¹² /л	4, 44 (4,13; 4,76)	4,33 (4,14; 4,53)	4,30 (4,01; 4,76)	0,881	0,068	0,700
HGB, г/л	129,50 (121,00; 141,50)	127,50 (122,00; 138,50)	126,70 (120,50; 141,50)	0,648	0,881	0,553
MCV, фл	85,50 (81,70; 88,10)	85,00 (78,60; 87,65)	86,45 (80,80; 90,05)	0,845	0,612	0,096
MCH, пг	29,40 (28,10; 31,20)	29,10 (28,70; 31,00)	29,70 (27,40; 32,10)	0,242	0,622	0,965
MCHC, г/л	345,00 (338,00; 357,00)	341,00 (317,50; 356,50)	341,00 (327,00; 351,00)	0,416	0,042	0,558
RDW-SD, фл	61,20 (52,00; 63,00)	59,00 (53,00; 66,80)	57,00 (51,00; 61,80)	0,590	0,236	0,182

Примечания: различия между основной и контрольной группами обозначены: * - при p<0,05, ** - при p<0,01, *** - при p<0,005

Таблица 4

**Клинические характеристики пациентов основной
и контрольной группы в динамике через 6 месяцев**

Table 4

**Clinical characteristics of patients
of the main and control groups in 6 months**

	До лечения, 0	Через 6 месяцев, 6	Достоверность различий, p, 0-6
Основная группа, N=30			
Т6М, м	302,00 (218,00; 330,00)	332,00 (283,00; 383,00)	0,000
ШОКС, балл	4,00 (4,00; 7,00)	3,00 (2,00; 4,00)	0,000
ОА, балл	12,00 (11,00; 13,00)	10,00 (8,00; 10,00)	0,000
ФА, балл	12,00 (12,00; 14,00)	12,00 (10,00; 12,00)	0,000
ПА, балл	12,00 (10,00; 14,00)	10,00 (8,00; 12,00)	0,000
СМ, балл	10,00 (8,00; 12,00)	7,00 (6,00; 8,00)	0,000
ПС, балл	8,00 (6,00; 10,00)	6,00 (5,00; 6,00)	0,000
СА, балл	54,00 (48,00; 60,00)	44,00 (39,00; 47,00)	0,000

	До лечения, 0	Через 6 месяцев, 6	Достоверность различий, p, 0-6
Тревога, балл	7,00 (5,00; 9,00)	4,00 (2,00; 6,00)	0,000
Депрессия, балл	7,00 (5,00; 10,00)	3,00 (2,00; 5,00)	0,000
MLQ, балл	45,00 (32,00; 52,00)	38,00 (25,00; 42,00)	0,000
Контрольная группа, N=25			
Т6М, м	268,00 (210,00; 316,50)	260,00 (206,00; 313,00)***	0,043
ШОКС, балл	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,50)***	0,593
ОА, балл	12,00 (11,00; 14,00)	12,00 (10,00; 14,00)***	0,032
ФА, балл	14,00 (11,00; 16,00)	14,00 (12,00; 14,00)***	0,133
ПА, балл	12,00 (10,00; 14,50)	12,00 (10,00; 14,00)***	0,824
СМ, балл	10,00 (7,00; 13,00)	10,00 (8,00; 12,50)***	0,916
ПС, балл	8,00 (6,50; 11,00)	8,00 (6,00; 11,00)***	0,108
СА, балл	57,50 (45,00; 69,50)	54,50 (48,50; 67,00)*	0,007
Тревога, балл	8,00 (4,00; 10,00)	6,00 (4,50; 8,50)***	0,619
Депрессия, балл	8,00 (4,00; 10,50)	6,00 (4,00; 10,00)***	0,091
MLQ, балл	46,00 (37,50; 52,00)	46,00 (38,00; 53,50)***	0,247

Примечания: различия между основной и контрольной группами обозначены: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,005$

Достоверной динамики параметров эхокардиографии как в контрольной, так и в основной группе во все сроки наблюдения не установлено.

За время проведения терапии у пациентов отмечалась высокая приверженность к лечению. Все пациенты основной группы оценили переносимость железа (III) гидроксид сахарозного комплекса как отличную и хорошую. Ни у кого из обследованных за время проведения лечения не отмечалось никаких побочных явлений.

Проведенное исследование установило, что включение в комплексную терапию железоздефицитных больных с ХСНсФВ 2-3 ФК (NYHA) железа (III) гидроксид сахарозного комплекса достоверно улучшает показатели обмена железа и уменьшает клинические проявления ХСН, выраженность астении, тревоги и депрессии и повышает физическую работоспособность и качество жизни. Положительный эффект препарата железа проявляется к моменту окончания курса через 2 недели лечения, и сохраняется через 2 и даже через 6 месяцев после окончания терапии.

Ранее сходное действие таких препаратов железа, как сахарат железа [4], карбоксимальтоза железа [5,6,9], изомальтозид железа [10] было установлено у больных с ХСНнФВ и ХСНпФВ. В частности, в исследовании FERRIC-HF показано повышение уровня ФЕР, пикового потребления кислорода и общей оценки пациентов под влиянием сахарата железа [4], а в исследовании FERRIC-HF II введение изомальтозида железа повышало уровень ФЕР, КНТЖ, улучшало энергетический обмен в скелетных мышцах и снижало ФК ХСН [10]. В исследовании FAIR-HF у больных с ХСНнФВ установлено увеличение концентрации ФЕР, улучшение качества жизни и увеличение расстояния, проходимого в тесте 6-минутной ходьбы через 6 месяцев после терапии карбоксимальтозой железа [5]. Сходные данные получены в исследовании EF-FECT-HF [9]. В исследованиях CONFIRM-HF [6] и

AFFIRM-AHF [11] применение карбоксимальтозы железа увеличивало уровень ФЕР, дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы, улучшало качество жизни, снижало показатель утомляемости и достоверно уменьшало риск госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение года.

Положительный эффект внутривенного введения железа у больных с ХСН с разной ФВ может быть обусловлен несколькими механизмами, в частности, значением железа для синтеза гемоглобина и миоглобина [12], а также улучшением энергетического обмена в митохондриях миокарда [13] и скелетных мышц [10,12].

Таким образом, в нашем исследовании впервые установлен положительный эффект железа (III) гидроксид сахарозного комплекса у больных с ХСНсФВ и ДЖ, проявляющийся в существенном улучшении показателей обмена железа, функционального статуса и качества жизни больных и сохраняющийся на протяжении 6 месяцев.

Заключение.

1. Включение в комплексную терапию железоздефицитных больных с ХСНсФВ 2-3 ФК (NYHA) железа (III) гидроксид сахарозного комплекса уменьшает клинические проявления ХСН, астению, тревогу и депрессию и повышает функциональную активность пациентов и качество жизни.

2. Положительный эффект препарата железа проявляется к моменту окончания 2-недельного курса лечения, достигает максимума через 2 месяца после окончания терапии и сохраняется в течение 6 месяцев.

3. Для повышения эффективности лечения больных с ХСНсФВ и ДЖ рекомендуется проведение комплексной терапии, включающей, в дополнение к традиционному лечению ХСН, введение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса в дозе, рассчитанной по формуле Ганзони.

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. Beattie JM, Khatib R, Phillips CJ, Williams SJ. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study. *Open Heart*. 2020 Mar 11; 7(1): e001153. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001153
2. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018; 138: 80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
3. Beale AL, Warren JL, Roberts N et al. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2019; 6: e001012. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001012
4. von Haehling S, Ebner N, Everts R et al. Iron deficiency in heart failure. *JACC:Heart Failure*. 2019; 7(1):36-46. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.015
5. Anker DS, Comin-Colet J, Filippatos G et al. Rationale and design of ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anemia. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11: 1084-1091. DOI:10.1093/eurjhf/hfp140
6. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*. 2015; 36(11):657–668. DOI: 10.1093 / eurheartj / ehu385
7. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. - 2021; 42: 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
8. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. -2020. - №25(11). - С. 311-374. [Chronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendacii 2020 [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2020; 25(11):311-374. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
9. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*.2017;136:1374–1383. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.0 27497
10. Edwards GC, Amaral N, Sleight A et al. Effect of Iron Isomaltoside on Skeletal Muscle Energetics in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency FERRIC-HF II Randomized Mechanistic Trial. *Circulation*.2019; 139: 2386–2398. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038516
11. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *LANCET*. 2020; 396(10266):1895-1904. DOI: org/10.1016/S0140- 6736(20)32339-4
12. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R et al. Iron deficiency: a new target for patients with heart failure. *Front Cardiovasc Med*.2021; ;8:709872. DOI: 10.3389/fcvm.2021.709872
13. Hoes MF, Grote BN, Kijlstra JD et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail*.2018;20: 910-919. DOI: 10.1002 / ejhf.1154

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВО ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ НА ГЕМОДИНАМИКУ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ВИЛЛИЗИЕВА КРУГА

ЦВЕТКОВА НАДЕЖДА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5751-6604, клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры фундаментальной медицины и биохимии ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», Россия, 180007, Псков, Красноармейская ул., 1, тел. +7-911-396-04-69, e-mail: nadya.cvetkova@mail.ru

СЛУЧАНКО ЕВГЕНИЯ ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9571-3163, докт. мед.наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальной медицины и биохимии ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет», Россия, 180007, Псков, Красноармейская ул., 1, тел. +7-911-629-60-37, e-mail: evgenija-sluchanko@rambler.ru

Реферат. Введение. Широкая распространённость атеросклероза, как основной причины патологии сердечно-сосудистой системы, определяет его медико-социальную значимость. В настоящее время диагностику атеросклероза проводят методами ультразвуковой доплерографии и компьютерной томографической ангиографии с контрастным усилением. Однако, наиболее перспективным направлением в диагностике атеросклероза является создание и внедрение в клиническую практику имитационных компьютерных моделей атеросклеротического процесса с целью раннего прогнозирования развития осложнений у больных с сердечно-сосудистой патологией. **Цель** – разработка имитационной компьютерной модели брахиоцефальных артерий с Виллизиевым кругом в норме и при атеросклеротических изменениях сосудистой стенки для диагностики и раннего прогнозирования развития сосудистых осложнений. **Методы и материалы:** в работе использованы данные компьютерной томографической ангиографии с контрастным усилением брахиоцефальных артерий и ультразвуковой доплерографии сосудов шеи 4-х пациентов с различной степенью стеноза. В программе Comsol Multiphysics построена компьютерная модель атеросклеротического процесса в брахиоцефальных артериях и артериях Виллизиевого круга с применением метода конечных элементов для расчета количественных характеристик крови. Также в программе Comsol Multiphysics использовались физические интерфейсы: для расчёта течения крови был выбран физический интерфейс Laminar Flow, для расчета напряженно-деформированного состояния стенок использовался мультифизический интерфейс Fluid Solid Interaction (взаимодействие жидкости и твердого тела) с фиксированной геометрией, для анализа структурных оболочек сосуда и бляшки использовался физический интерфейс Shell. Разработана математическая модель движения жидкостей в кровеносном сосуде (уравнение Навье – Стокса, уравнение неразрывности, уравнение равновесия). **Результаты и их обсуждение.** На основе разработанной имитационной модели атеросклеротического процесса создано приложение, обладающее простым и удобным пользовательским интерфейсом и ориентированное на медицинских работников. Функционал данного приложения позволяет пользователю настроить параметры геометрии (размеры, количество и месторасположение атеросклеротических бляшек в сосудах) и скорость кровотока в соответствии с требованиями проводимого исследования. С помощью этого приложения пользователь может создать персонализированную модель для исследования пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Выводы. Созданная компьютерная модель брахиоцефальных артерий с Виллизиевым кругом и разработанное на ее основе приложение может использоваться в клинической практике как дополнительный метод диагностики атеросклероза в помощь другим методам визуализации и раннего прогнозирования развития его осложнений, а также для исследования патогенетической роли атеросклеротического процесса у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: Компьютерное моделирование, атеросклероз, Виллизиев круг, атеросклеротические бляшки, брахиоцефальные артерии.

Для ссылки: Цветкова Н.В., Случанко Е.И. Компьютерное моделирование влияния атеросклеротического процесса во внутренней сонной артерии на гемодинамику брахиоцефальных артерий и виллизиева круга // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.73-80. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).73-80.

COMPUTER SIMULATION OF ATHEROSCLEROTIC PROCESS INFLUENCE IN THE INTERNAL CAROTID ARTERY ON THE HEMODYNAMICS OF BRACHIOCEPHAL ARTERIES AND THE CIRCLE OF WILLISIAN

TSVETKOVA NADEZHDA V., ORCID ID: Resident Physician, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, V.A. Almazov National Medical Research Center, Assistant Professor of the Department of Fundamental Medicine and Biochemistry, Pskov State University, Russia, 180007, Pskov, Krasnoarmeyskaya st., 1, tel.: +7-911-396-04-69, e-mail: nadya.cvetkova@mail.ru

SLUCHANKO EVGENIA I., ORCID ID: Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Fundamental Medicine and Biochemistry, Pskov State University, 1 Krasnoarmeyskaya st., Pskov, 180007, Russia, tel.: +7-911-629-60-37, e-mail: evgenija-sluchanko@rambler.ru

Abstract. Introduction. The wide prevalence of atherosclerosis, as the main cause of the pathology of the cardiovascular system, determines its medical and social significance. Currently, the diagnosis of atherosclerosis is carried out by Doppler ultrasound and radiopaque CT- angiography. However, the most promising direction in the diagnosis of atherosclerosis is the creation and implementation in clinical practice of simulation computer models of the atherosclerotic process. **Aim.** The aim is to develop a simulation computer model of brachiocephalic arteries with the circle of Willis in normal conditions

and with atherosclerotic changes in the vascular wall for the diagnosis and early prediction of the development of vascular complications. **Material and methods.** Data of X-ray contrast CT angiography of brachiocephalic arteries and ultrasound Dopplerography of neck vessels 4 patients with varying degrees of stenosis were used in the work. A computer model of the atherosclerotic process in the brachiocephalic arteries and arteries of the circle of Willis was built in the Comsol Multiphysics program using the finite element method to calculate the quantitative characteristics of blood. A mathematical model has been developed for the movement of fluids in blood vessel (Navier-Stokes equation, continuity equation, equilibrium equation). **Results and discussion.** Based on the developed simulation model of the atherosclerotic process, an application focused on medical workers has been created. The functionality of this application allows the user to adjust the geometry parameters (size, number and location of atherosclerotic plaques in the vessels) and the blood flow rate in accordance with the requirements of the study. With this application, the user can create a personalized model for the study of patients with cardiovascular pathology. **Conclusion.** The created computer model of brachiocephalic arteries with the circle of Willis and the application developed on its basis can be used in clinical practice as an additional in support of other imaging methods method for diagnosing atherosclerosis and early prediction of its complications, as well as for studying the pathogenetic role of the atherosclerotic process in patients with cardiovascular pathology.

Key words: Computer simulation, atherosclerosis, circle of Willis, atherosclerotic plaques, brachiocephalic arteries.

For reference: Tsvetkova NV, Sluchanko EI. Computer simulation of atherosclerotic process influence in the internal carotid artery on the hemodynamics of brachiocephal arteries and the circle of willisian. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):73-80. **DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(5).73-80.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения заболевания сосудов являются одними из самых распространённых и играют важнейшую роль в развитии патологии сердечно-сосудистой системы [1]. Широкая распространённость атеросклероза, как важнейшего фактора высокой инвалидизации и смертности в мире, определяет его медико-социальную значимость [2]. Однако, несмотря на большое количество научных публикаций, посвящённых биомеханике образования атеросклеротических бляшек (АБ) и факторов, влияющих на их образования, процесс до конца ещё не изучен. Развитие атеросклероза обусловлено сочетанием многих этиопатогенетических факторов: генетических нарушений, выраженных изменений морфофункционального состояния кровеносных сосудов, уровнем атерогенности липопротеидов плазмы крови [3]. Появление небольшого локального сужения за счёт АБ влияет на весь процесс кровообращения, даже с учётом того, что организм пытается восстановить нормальный кровоток. Наиболее опасным осложнением атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) является обширный инсульт, занимающей второе место по частоте летальных осложнений [4]. Увеличивается количество больных с атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий (ВСА). Многими авторами доказано, что лечение больных с атеросклерозом должно быть комплексным и обязательно включать методы патогенетического воздействия, позволяющие повысить эффективность лечения. На сегодняшний день существуют различные методы лечения атеросклероза – от медикаментозного до хирургического. Эффективное лечение и успешное предупреждение нарушений мозгового кровообращения во многом зависит от диагностики параметров потока крови у больных с атеросклеротическим поражением сосудов [5]. Диагностику атеросклероза проводят методами ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и компьютерной томографической ангиографии с контрастным усилением. Среди перспективных направлений в диагностике атеросклеротического процесса с целью раннего прогнозирования развития осложнений у больных сердечно-сосудистой патологией является создание и внедрение в клиническую практику имитационных компьютерных моделей.

Цель исследования – разработка имитационной компьютерной модели брахиоцефальных артерий с Виллизиевым кругом в норме и при атеросклеротических изменениях сосудистой стенки для диагностики и раннего прогнозирования развития сосудистых осложнений.

Материал и методы. В работе использованы данные компьютерной томографической (КТ) ангиографии брахиоцефальных артерий с контрастным усилением и УЗДГ сосудов шеи 4-х пациентов с различной степенью атеростеноза ВСА. В программе Comsol Multiphysics построена компьютерная модель атеросклеротического процесса в БЦА и артериях Виллизиевого круга с применением метода конечных элементов для расчета количественных характеристик крови [6].

Алгоритм построения геометрической модели [7]:

1. Создание 3D реконструкции по данным КТ срезов в программе Инобитек DICOM-Просмотрщик;
2. Сегментация 3D модели;
3. Построение геометрической 3D модели в программе SolidWorks;
4. Построение компьютерной геометрической 2D модели в Comsol Multiphysics. Модель 2D использовалась для удобства и простоты проведения численных экспериментов. Она значительно сокращает вычислительное время и память;
5. Наложение на модель сетки конечных элементов;
6. Исследование биомеханических процессов в среде Comsol Multiphysics.

Для изучения гемодинамических свойств кровотока в артериях, пораженных атеросклерозом, в программе Comsol Multiphysics использовались следующие физические интерфейсы: для расчёта течения крови был выбран физический интерфейс Laminar Flow, для расчета напряженно-деформированного состояния стенок использовался мультифизический интерфейс Fluid Solid Interaction (взаимодействие жидкости и твердого тела) с фиксированной геометрией, для анализа структурных оболочек сосуда и бляшки использовался физический интерфейс Shell [7]. В работе были решены связанные задачи теории упругости и гидродинамики, т. е. разработана математическая модель движения жидкостей в кровеносном сосуде [7]. В осно-

ве этого моделирования лежит решение системы уравнений Навье–Стокса и уравнение неразрывности, а также уравнение равновесия. Математически были решены связанные задачи: задача гидродинамики кровотока с учётом перепада давления, заданных граничных условий и задача деформации [8]. Кровь моделировалась как вязкая, несжимаемая,

однородная ньютоновская жидкость. Материалы стенки сосуда и бляшки рассматривались как два разных изотропных, сплошных, однородных материалов. Стенки сосудов предполагались идеально-упругими, бляшка мягкой или жёсткой. Основные параметры и свойства для крови, стенок сосуда и бляшки представлены в таблице 1.

Основные параметры, используемые при моделировании

Таблица 1

Table 1

The main parameters used in the simulation					
	Для крови		Для стенки сосуда	Для бляшки мягкой	Для бляшки жёсткой
Плотность крови	1050 кг/м ³	Плотность	1378 кг/м ³	1400 кг/м ³	1400 кг/м ³
Динамическая вязкость	0,004 Пас	Модуль упругости	0,55 МПа	0,275 МПа	1,1 МПа
Скорость кровотока на входе в аорту	0,8 м/с	Коэффициент Пуассона	0,4	0,4	0,4

Созданная компьютерная математическая модель позволила смоделировать задачу гидродинамики с использованием свойств жидкости, как у для стенки сосуда и бляшки [9]. Для определения статистической значимости данных, полученных в результате моделирования, использовался параметрический критерий Стьюдента (t-критерий) для зависимых групп. Так как во всех случаях полученная величина р-значения была меньше уровня статистической значимости равного 0.05, делается заключение о достоверности полученных результатов.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов моделирования проводился для всей модели, включающей аорту, БЦА и Виллизиев круг (ВК), и сопоставимую по своим свойствам с реалистической моделью биологического объекта, при сужении просвета сосуда АБ на 30%, 50%, 80% на участке левой ВСА и при сужении на 30% обеих ВСА. В построенных моделях сравнивали скорость кровотока, перепады давления и напряжённость деформированное состояние стенки сосуда ВСА (эффективное напряжение по Мизесу). На эпюрах распределения скорости кровотока при стенозе ВСА

крови. Это позволило получить распределение давления жидкости на стенку сосуда и смоделировать задачу деформации с параметрами и свойствами (рис.1.) наблюдается увеличение скорости кровотока в месте сужения просвета ВСА атеросклеротической бляшкой. При стенозе левой ВСА по сравнению с интактными сосудами увеличивается скорость кровотока в артериях Виллизиева круга и в правой ВСА. Наиболее значительно это проявляется при 80% стенозе ВСА. В этом случае скорость кровотока увеличивается в передней мозговой артерии в 12.5 раз, в средней мозговой в 7.3 раза, в задней мозговой в 3.7 раза. При стенозе обеих ВСА на 30%, происходит увеличение скорости кровотока в артериях Виллизиева круга по сравнению с ВСА, не поражёнными атеросклерозом: в передних мозговых в 10 раз, в средних мозговых в 4.3 раза, в задних мозговых 2.5 раза.

Таким образом, по данным эпюр (рис.1.) при стенозе более, чем на 50% ВСА, а тем более при наличии поражения ВСА с обеих сторон, нарушается кровоснабжение головного мозга, что может привести к развитию инсульта [10].

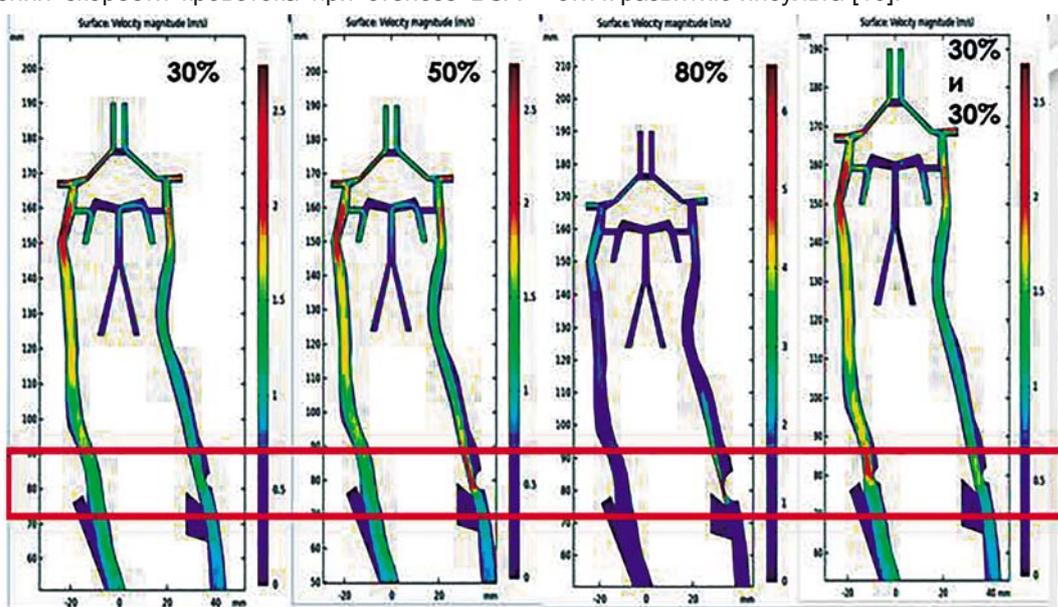


Рис. 1. Эпюры распределения скорости кровотока при стенозе ВСА

Fig.1. Plots of blood flow velocity distribution in ICA stenosis

По данным графика (рис.2.), выведенного на основании данных по результатам моделирования скорости кровотока при стенозе ВСА (рис.1), наблюдается корреляция скорости кровотока со степенью суже-

ния просвета ВСА, т.е. чем больше степень сужения просвета сосуда, тем больше скорость кровотока. А высокая скорость кровотока может привести к повреждению верхнего слоя бляшки [11,12].

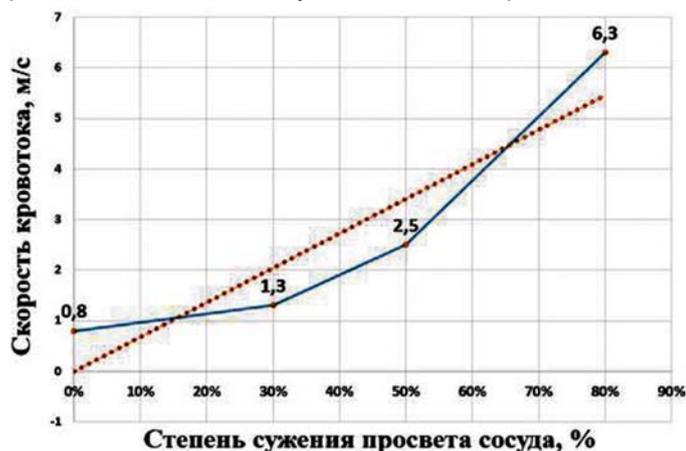


Рис.2. График зависимости скорости кровотока от степени сужения просвета ВСА.
Fig.2. Graph of the dependence of blood flow velocity on the degree of narrowing of the ICA.

По данным, представленным на эпюрах распределения давления кровотока при стенозе ВСА (рис.3.), определяется, что в районе местоположения атеросклеротической бляшки имеет место перепад давления и искривление линий равного давления. Это означает, что на наветренной стороне

бляшки наблюдается артериальная гипертензия, а на подветренной артериальная гипотензия, что приводит к кавитации и регургитации крови в области бляшки и как следствие, изъязвлению АБ. Также на эпюрах видно снижение давления в артериях ВК, что обуславливает увеличение кровотока в них.

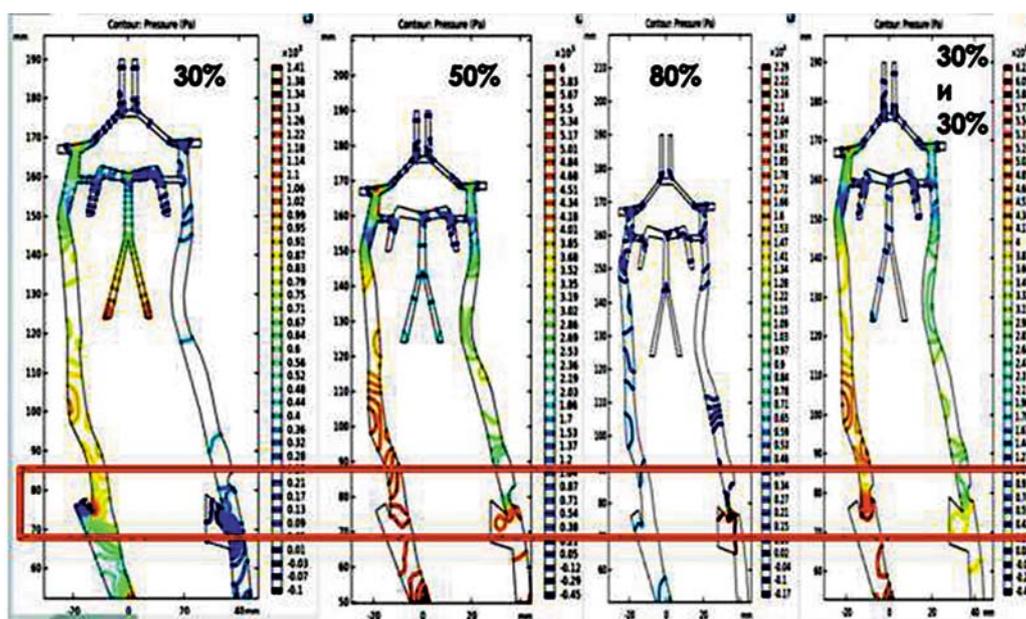


Рис.3. Эпюры распределения давления при стенозе ВСА
Fig.3. Pressure distribution diagrams in ICA stenosis

При оценке эпюр распределения линий направления кровотока при сужении ВСА (рис.4.) выявляется наличие зоны вихревого движения не только в области расположения атеросклеротической бляшки, но и других областях сосудистого русла, а именно в области передней соединительной артерии. Локальное завихрение кровотока объясняется тем, что кровь встречает препятствие на своем пути и линии тока крови искривляются по сравнению с общим потоком и, как следствие, в зоне вихревого движения крови

увеличивается вязкость и сопротивление крови, что приводит к повреждению эндотелия сосуда и увеличению его толщины [13]. Таким образом образуются области зарождения атеросклеротических бляшек и создаются условия для тромбообразования. Стоит отметить, что чем больше степень стеноза, тем больше зона вихревого течения крови. Также из-за перепада давлений в области расположения атеросклеротической бляшки будет наблюдаться процесс регургитации крови [14].

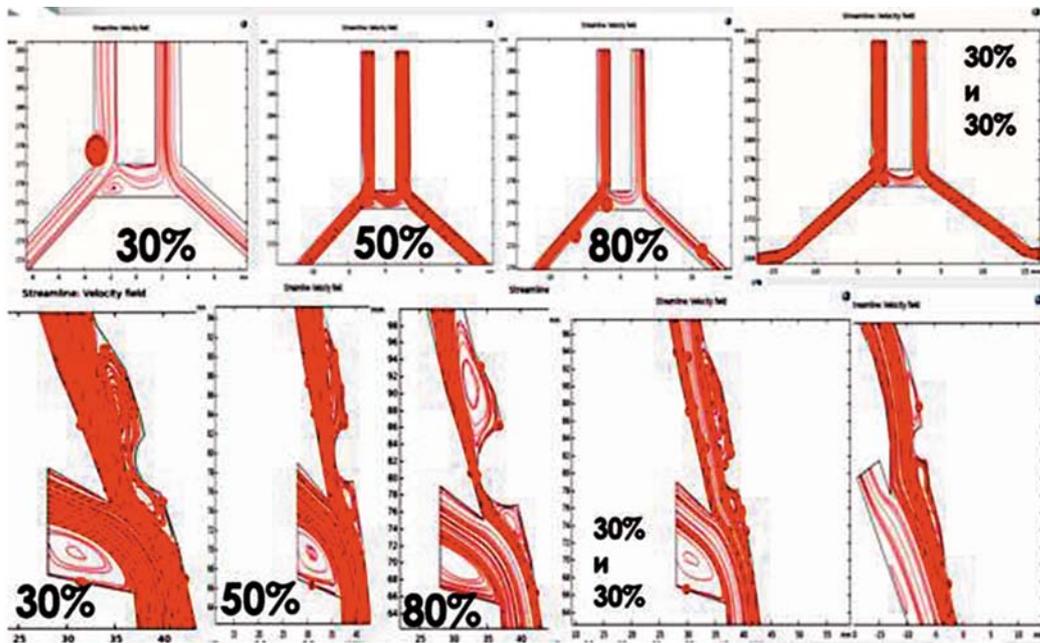


Рис.4. Эпюры распределения линий направления кровотока при стенозе ВСА
 Fig.4. Distribution diagrams of blood flow direction lines in ICA stenosis

Анализ результатов распространение эффективных напряжений по Мизесу в стенке для мягкой и жесткой бляшек, показал, чем выше значение эффективного напряжения, тем сильнее напряжение и подверженность разрушению. На эпюрах (рис.5, рис.6, рис.7) показано, что максимальное значение напряжения наблюдается на стыке здорового участка сосуда и участка с атеросклеротической бляшкой, т. е. эта область наиболее подвержена избыточному напряжению, и на ее месте в дальнейшем может произойти разрыв или возникнуть аневризма. Знания о наличии и распо-

ложения таких областей необходимо учитывать при хирургическом лечении атеросклероза. Разница напряжений между жесткой бляшкой и здоровым сосудом создает дополнительные потоки и завихрения, что приводит к увеличению бляшки. Повышенный уровень эффективного напряжения на стыке здорового сосуда и участка с атеросклеротической бляшкой приводит к нарушению её целостности. Эффективное напряжение в случае с мягкой бляшкой на порядок выше, чем с жесткой [15]. Т.е. мягкие бляшки являются более эмбологенными.

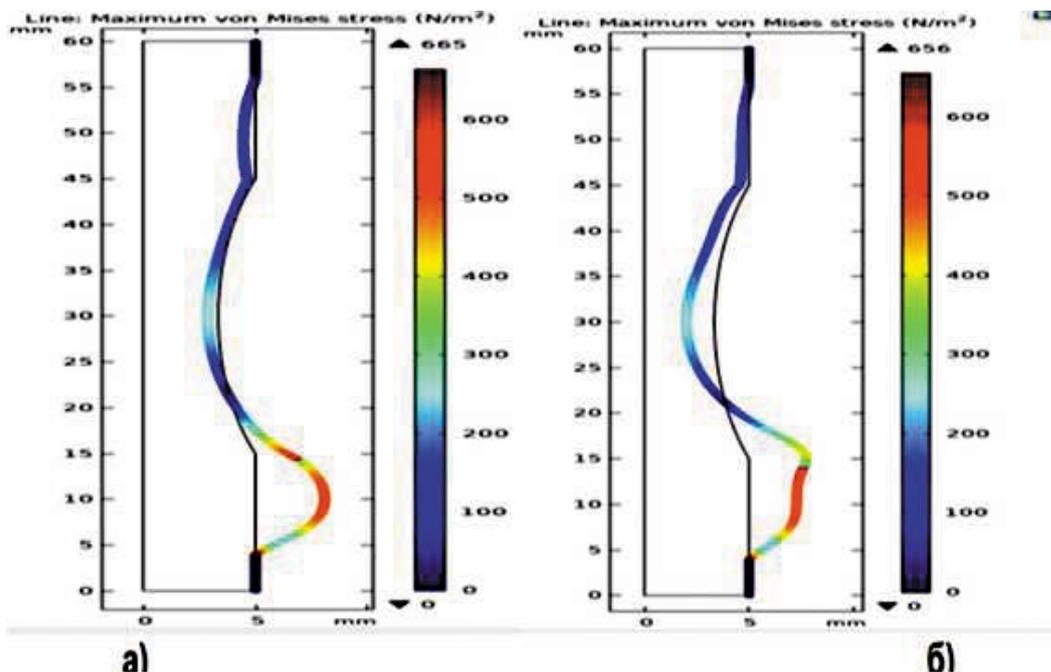


Рис.5. Эпюры распределения напряжения по Мизесу в стенке сосуда. Сужение 30% (а - жесткая бляшка; б — мягкая бляшка)
 Fig.5. Plots of the von Mises stress distribution in the vessel wall. Narrowing 30% (a - hard plaque; b - soft plaque)

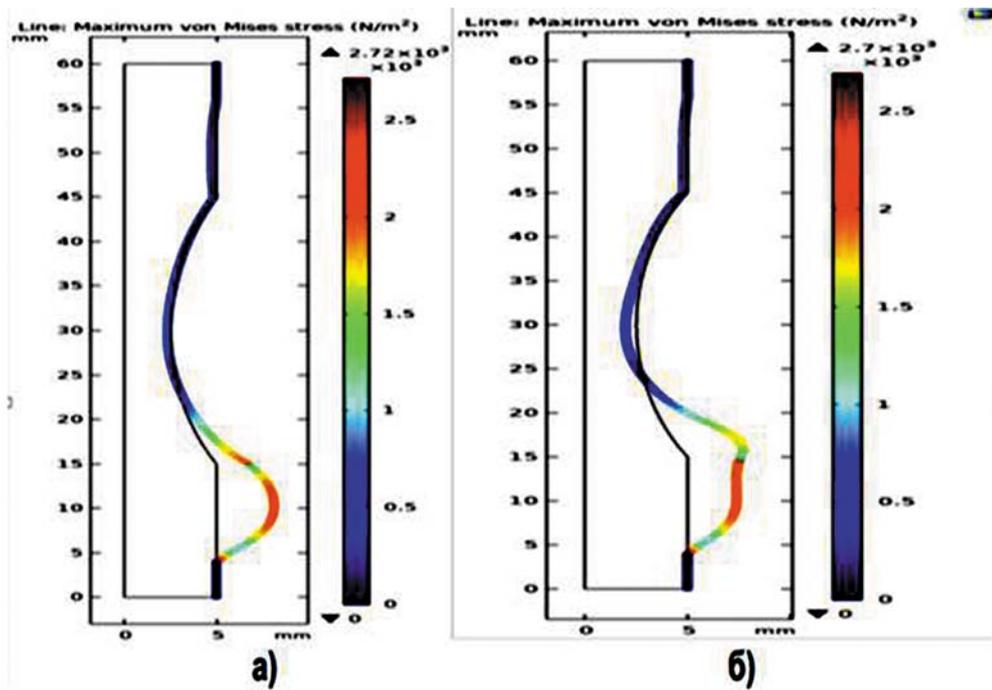


Рис.6. Эпюры распределения напряжения по Мизесу в стенке сосуда. Сужение 50% (а - жесткая бляшка; б — мягкая бляшка)
 Fig.6. Plots of the von Mises stress distribution in the vessel wall. Narrowing 50% (a - hard plaque; b - soft plaque)

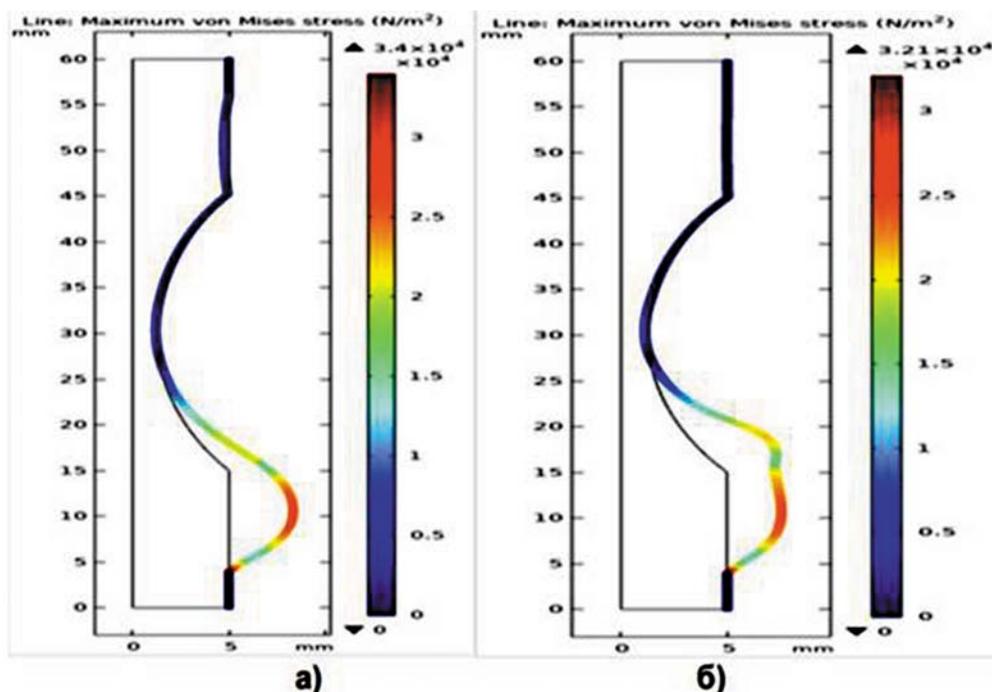


Рис.6. Эпюры распределения напряжения по Мизесу в стенке сосуда. Сужение 50% (а - жесткая бляшка; б — мягкая бляшка)
 Fig.6. Plots of the von Mises stress distribution in the vessel wall. Narrowing 50% (a - hard plaque; b - soft plaque)

Рис.7. Эпюры распределения напряжения по Мизесу в стенке сосуда.

Сужение 80% (а - жесткая бляшка; б — мягкая бляшка)

Fig.7. Plots of the von Mises stress distribution in the vessel wall.

Narrowing 80% (a - hard plaque; b - soft plaque)

На основе разработанной имитационной модели атеросклеротического процесса создано приложение (рис.8.), обладающие простым и удобным пользовательским интерфейсом и ориентированное на медицинских работников. Функционал данного приложения позволяет пользователю настро-

ить параметры геометрии (размеры, количество и месторасположение атеросклеротических бляшек в сосудах) и скорость кровотока, в соответствии с требованиями проводимого исследования. С помощью этого приложения пользователь может создать собственную уникальную модель.

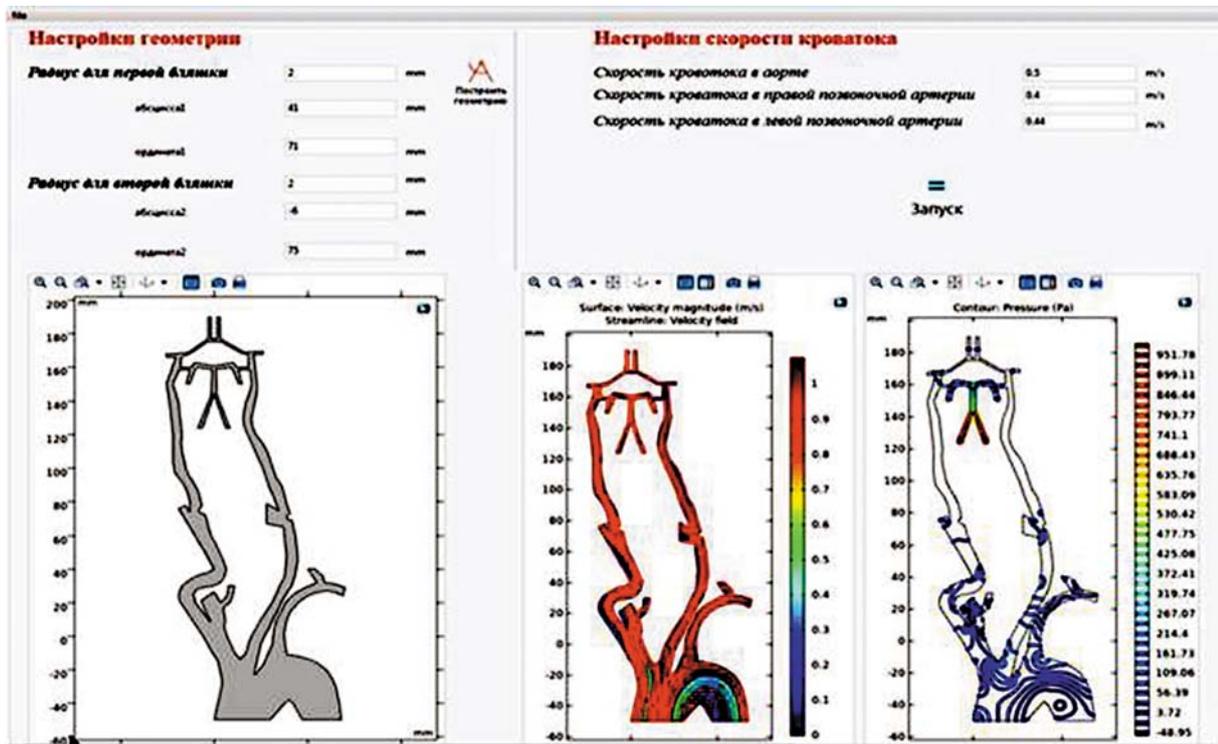


Рис.8. Приложение для исследования гемодинамики БЦА при атеросклеротическом поражении
 Fig. 8. Application for the study of hemodynamics of BCA in atherosclerotic lesions

Выводы. Занимаясь поиском профессиональных источников по данной теме - аналогов и прототипов, анализируя их содержание, можно прийти к выводу, что много разработано математических моделей в области гемодинамики. Но необходимо их дальнейшее развитие, которое заключается в разработке компьютерных моделей с целью практического применения для прогнозирования возможных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, созданная компьютерная модель БЦА с ВК и разработанное на ее основе приложение могут использоваться в клинической практике как дополнительный метод диагностики атеросклероза в помощь другим методам визуализации, т.к. имеет ряд преимуществ, особенно по сравнению с ультразвуковым исследованием: операторнезависимость, оценка поражения сосудов мелкого диаметра, определение особенностей гемодинамики в артериях Виллизиева круга при различной степени атеростеноза ВСА, выявление мелких атеросклеротических бляшек с помощью определения зон вихревого тока крови и более достоверная оценка нестабильности бляшки путем определения критических эффективных напряжений по Мизесу. Также данную модель можно использовать для прогнозирования развития осложнений атеросклероза, таких как аневризма и ишемический инсульт, с помощью оценки эффективных напряжений по Мизесу, действующих на стенку ВСА. Разработанное на базе данной модели приложение позволит создать персонализированную модель атеросклероза посредством изменения скорости кровотока, размера

и местоположения АБ. Необходимо отметить, что модель БЦА дает возможность определить размеры стента с учетом наличия участков сосудистой стенки подверженных избыточному напряжению и позволяет рассчитать это напряжение и определить его критическое значение, что другие методы диагностики сделать не могут. С помощью данной модели можно изменить вязкость крови, задав нужное значение в программе, и рассмотреть гемодинамику больного с Covid-19, учитывая частоту развития атеросклеротических изменений сосудов у больных с этой патологией. Данную модель БЦА с приложением можно использовать для исследования патогенетической роли атеросклеротического процесса у людей, имеющих сердечно-сосудистую патологию.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Псковского государственного университета.

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. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Лечение болезней сердца и сосудов. Лечение болезней системы крови // Москва: Медицинская литература, 2021. — Т.3, Кн.1. - 474 с. [Okorokov AN. Lechenie

- boleznej vnutrennih organov. Lechenie boleznej serdca i sosudov. Lechenie boleznej sistemy krovi [Treatment of diseases of internal organs. Treatment of diseases of the heart and blood vessels. Treatment of diseases of the blood system]. Moskva: Medicinskaya literature [Moscow: Medical Literature]. 2021; 3(1): 474p. (In Russ.)] <https://znanium.com/catalog/product/1360835.pdf>
2. Дроздов А.А., Дроздова М.В. Болезни сердца и сосудов: полный справочник // Саратов: Научная книга, 2019. — 668 с. [Drozdov AA, Drozdova MV. Bolezni serdca i sosudov: polnyj spravochnik [Diseases of the heart and blood vessels: complete reference book]. Saratov: Nauchnaya kniga [Saratov: Scientific book]. 2019; 668 p. (In Russ.)]. <https://profspo.ru/books/80194>
 3. Уайт П.Д. Ключи к диагностике и лечению болезней сердца: монография // Москва: Медицинская литература, 2021. — 191 с. [Uajt PD. Klyuchi k diagnostike i lecheniyu boleznej serdca monografiya [Keys to the diagnosis and treatment of heart disease: monograph]. Moskva: Medicinskaya literatura [Moscow: Medical Literature]. 2021; 191 p. (In Russ.)]. URL:<https://znanium.com/catalog/product/1360843>
 4. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Е.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии: монография // Москва: Медицина, 1997. - 287 с. [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Patologiya golovnogogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noj gipertonii: monografiya [Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension: monograph]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]. 1997; 287 p. (In Russ.)]. <https://bookree.org/reader?file=562450>
 5. Белов Ю.В., Комаров Р.Н. Тактика хирургического лечения мультифокальных стенотических поражений артериальных бассейнов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2007. — №3. — С. 6064. [Belov YuV, Komarov RN. Taktika hirurgicheskogo lecheniya mul'tifokal'nyh stenoticheskikh porazhenij arterial'nyh bassejnov [Tactics of surgical treatment of multifocal stenotic lesions of arterial basins] Hirurgiya. Zhurnal im. Pirogova NI [Surgery. Journal them Pirogov NI]. 2007; (3); 6064 p. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13285761>
 6. Акопов А. С. Имитационное моделирование: учебник и практикум для вузов // Москва: Юрайт, 2020. — 389 с. [Akopov AS. Imitacionnoe modelirovanie: uchebnik i praktikum dlya vuzov [Simulation modeling: textbook and workshop for universities]. Moskva: Yurajt [Moscow: Yurajt]. 2020; 389 p. (In Russ.)]. <http://simulation.su/uploads/files/default/2014-uch-prakt-akopov.pdf>
 7. Скобцов Ю.А., Родин Ю.В., Оверко В.С. Моделирование и визуализация поведения потоков крови при патологических процессах // Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2008. - 212 с. [Skobcov YuA, Rodin YuV, Overko VS. Modelirovanie i vizualizaciya povedeniya potokov krovi pri patologicheskikh processah [Modeling and visualization of the behavior of blood flows in pathological processes]. Doneck: Izdatel' Zaslavskij AYu [Donetsk: Publisher Zaslavskiy AYu]. 2008; 212 p. (In Russ.)]. http://www.mif-ua.com/media/uploads/reading_book_full_texts/skobtsov.pdf
 8. Бегун П.И., Афонин П.Н. Моделирование в биомеханике: учебное пособие // Москва: Высш. шк., 2004. — 390 с. [Begun PI, Afonin PN. Modelirovanie v biomekhanike: uchebnoe posobie [Modeling in Biomechanics: Tutorial]. Moskva: Vyssh. shk. [Moscow: Graduate School]. 2004; 390 p. (In Russ.)].
 9. Djordjevic Vladan D. On the fluid flow over a compliant wall. Facta Univ. Ser. Mech., Autom. Contr. and Rob. Univ. Nis. 2000; 2, (10): 1219-1232. <http://facta.junis.ni.ac.rs/macar/macar2000/macar2000-17.pdf>
 10. Cassot F. Hemodynamic role of the circle of Willis in stenoses of internal carotid arteries. An analytical solution of a linear model. Journal of biomechanics. 1999; 6:395 - 405. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10768388>
 11. Белоцерквская М.А., Родин Ю.В., Михайличенко В.Ю., и др. Моделирования кровотока в сонной артерии в области атеросклеротической бляшки в двумерной и трёхмерной постановке // Таврический медико-биологический вестник - 2014. - No 2. - С. 13 - 16. [Belocerkvskaya MA, Rodin YuV, Mihajlichenko VYu, et al. Modelirovaniya krovotoka v sonnoj arterii v oblasti ateroskleroticheskoj blyashki v dvumernoj i tryohmernoj postanovke [Modeling of blood flow in the carotid artery in the area of atherosclerotic plaque in two and three dimensions]. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik [Tauride Medical and Biological Bulletin]. 2014; 2 (66): 13 - 16. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/download/elibrary2283354932119271.pdf>
 12. Педли Т. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов: монография // Москва: Мир, 1983. - 400 с. [Pedli T. Gidrodinamika krupnyh krovenosnyh sosudov: monografiya [Hydrodynamics of large blood vessels: monograph]. Moskva: Mir [Moscow: World]. 1983; 400 p. (In Russ.)]. <https://bookree.org/reader?file=469538>
 13. Zabielski L. Unsteady blood flow in a helically symmetric pipe. Journal of Fluid Mechanics Cambridge University Press. 1998; 370: 297-320. DOI: 10.1017/S0022112098001992
 14. Борисюк А.О. Экспериментальное исследование пристенного давления в трубе за стенозом // Акустический вестник. — 2003. — №5. - С.19-26. [Borisyuk AO. Eksperimental'noe issledovanie pristennogo davleniya v trube za stenozom [Experimental study of near-wall pressure in a pipe behind a stenosis]. Akusticheskij vestnik [Acoustic messenger]. 2003; 5: 19-26. (In Russ.)]. http://hydromech.org.ua/content/ru/av/05-1_13-21.html
 15. Taylor CA, Hughes TJR, Zarins CR. Finite Element Modeling of Blood Flow in Arteries. Comput. Methods Appl. Mech. Engrg. 1998; 158: 155-196. DOI: 10.1016/S0045-7825(98)80008-X

МСКТ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОМИЕЛИТА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ЮНУСОВА ЛАЛИТА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: lolita_yunusova@mail.com
ИКРАМОВ ГАЙРАТ ОЛИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5772-8938, канд. мед. наук, доцент кафедры детской челюстно-лицевой хирургии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: gayrat_ikromov@mail.com

ХАЛМАНОВ БАХОДИР АБДУРАШИДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4282-7308, канд. мед. наук, доцент кафедры имплантологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: bakhodir_kholmanov@mail.com

СУВОНОВ КАИМ ЖАХОНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6849-1326, докт. мед. наук, доцент кафедры имплантологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: kayim_suvonov@mail.com

Реферат. Введение. COVID-19 широко известен как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию, однако, оно также связано с массой внелегочных проявлений и осложнений: желудочно-кишечные, гепатоцеллюлярные осложнения, неврологические заболевания, а также осложнения в челюстно-лицевой области. **Целью** данного исследования явилась диагностика остеомиелита верхней челюсти у пациентов, перенесших COVID-19, с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. Материалы и методы. Мы ретроспективно оценили лучевую визуализацию и клинические данные 37 больных, в возрасте от 28 до 52 лет с остеомиелитом верхней челюсти, перенесших COVID-19. Среди больных превалировал мужской пол. **Результаты и обсуждение.** У всех пациентов наблюдался синусит и офтальмологические симптомы. Закономерность анатомического поражения верхней челюсти, полости носа, верхнечелюстной пазухи, орбиты и решетчатых клеток последовательно наблюдалась у всех пациентов. **Заключение.** Прогрессирующее и быстрое течение, вовлечение кавернозного синуса, сосудистых структур, далее распространение вверх (внутричерепное) осложнения возможно является обычной эволюцией рино-офтальмо-церебрального мукормикоза. Мультипланарная томографическая визуализация позволяет оценить локализацию, характер, а также взаимоотношение окружающих структур, помогая в свою очередь планированию операции. Однако прогноз остается тяжелым, несмотря на радикальную операцию и проводимое противогрибковое лечение.

Ключевые слова: COVID-19, МСКТ, остеомиелит, верхняя челюсть, мукормикоз.

Для ссылки: Юнусова Л.Р., Икрамов Г.О., Халманов Б.А., Сувонов К.Ж. МСКТ диагностика остеомиелита верхней челюсти, у пациентов перенесших COVID-19. // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.81-85. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).81-85.

MSCT OF OSTEOMYELITIS OF THE UPPER JAW IN PATIENTS WHO HAD COVID-19

YUNUSOVA LALITA R., ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Taraqqiyot Street, tel. +99-871-2302073, e-mail: lolita_yunusova@mail.com

IKRAMOV GAYRAT O., ORCID ID: 0000-0002-5772-8938, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Taraqqiyot Street, tel. +99-871-2302073, e-mail: gayrat_ikromov@mail.com

KHALMANOV BAHODIR A., ORCID ID: 0000-0003-4282-7308, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Implantology, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Taraqqiyot Street, tel. +99-871-2302073, e-mail: bakhodir_kholmanov@mail.com

SUVONOV KAIM J., ORCID ID: 0000-0001-6849-1326, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Implantology, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Taraqqiyot Street, tel. +99-871-2302073, e-mail: kayim_suvonov@mail.com

Abstract. Introduction. COVID-19 is widely known as a disease that causes respiratory dysfunction, however, it is also associated with a mass of extrapulmonary manifestations and complications, gastrointestinal, hepatocellular complications, neurological diseases, as well as complications in the maxillofacial region. **Aim.** The aim of this study was to diagnose osteomyelitis of the upper jaw in post COVID-19 patients using multispiral computed tomography. **Material and methods.** We retrospectively evaluated radiation imaging and clinical data of 37 patients, aged 28 to 52 years with osteomyelitis of the upper jaw, who underwent COVID-19. The male sex prevailed among the patients. **Results and discussion.** All patients had sinusitis and ophthalmic symptoms. The pattern of anatomical lesions of the upper jaw, nasal cavity, maxillary sinus, orbit, and lattice cells was consistently observed in all patients. **Conclusion.** Progressive and rapid course, involvement of the cavernous sinus, vascular structures, and further upward spread (intracranial) complications may be the usual evolution of rhinophthalmocerebral mucormycosis. Multiplanar tomographic imaging shows the localization, nature, as well as relationship of the surrounding structures, helping in turn to plan the operation. However, the prognosis remains difficult, despite radical surgery and, in particular, antifungal treatment.

Keywords: COVID-19, MSCT, osteomyelitis, upper jaw, mucormycosis.

For reference: Yunusova LT, Ikramov GO, Khalmanov BA, Suvonov KJ. MSCT of osteomyelitis of the upper jaw in patients who had COVID-19. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2022.15(5):81-85. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).81-85.

Введение. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) — это инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). COVID-19 имеет различные признаки и симптомы, но часто включает лихорадку, кашель, головную боль, гипоксию, тромбоэмболические нарушения, утомляемость, одышку, диарею, аносмию и агевзию [1]. Около 1/3 случаев инфицирования протекают бессимптомно. Среди пациентов с симптомами у 81% наблюдаются симптомы от легкой до умеренной степени тяжести, в то время как у 14% развиваются тяжелые симптомы, а у 5% — критические симптомы [2]. Пациенты с ослабленным иммунитетом и пожилые люди подвергаются большему риску развития тяжелых симптомов. Симптомы могут проявляться через 1–14 дней после контакта с COVID-19, и у некоторых пациентов сохраняются различные постковидные симптомы в течение нескольких месяцев после выздоровления [3].

COVID-19 широко известен как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию, однако, оно также связано с массой внелегочных проявлений и осложнений: желудочно-кишечные, гепатоцеллюлярные осложнения, неврологические заболевания, а также осложнения в челюстно-лицевой области. В эту эпоху пандемии COVID-19 пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, наиболее часто с сахарным диабетом, подвергаются повышенному риску вторичных инфекций и системных осложнений. В челюстно-лицевой области в 98% случаев развивается деструкция костных тканей, в последующем носящее название - остеомиелит [3].

Остеомиелит представляет собой воспалительное заболевание, поражающее кость, которое обычно начинается с костномозговых пространств, быстро вовлекает Гаверсову систему, с распространением на надкостницу пораженной области. Воспаление и отек, возникающие в результате инфекции, приводят к нарушению кровоснабжения, затем приводит к ишемии кости, которая впоследствии становится некротической [4].

Одной из основной причиной развития такого рода осложнения у пациентов, перенесших COVID-19, является мукормикоз, который представляет собой ангиоинвазивную грибковую инфекцию, вызываемую грибами порядка Mucorales, и обычно начинается в носу и околоносовых пазухах. Инфекция может возникнуть в результате вдыхания, проглатывания или загрязнения изъязвленной слизистой оболочки или кожи грибковыми спорами. Она быстро прогрессирует и потенциально деструктивна, опасна для жизни у лиц с ослабленным иммунитетом, истощением или диабетом [5,6,7].

Целью данного исследования явилась диагностика остеомиелита верхней челюсти у пациентов, перенесших COVID-19, с помощью многосрезовой компьютерной томографии.

Материалы и методы. Нами было проведено обследование с помощью мультиспиральной компьютерной томографии 37 пациентов с остеомие-

литом верхней челюсти. У всех пациентов в анамнезе была перенесена инфекция COVID-19, и они были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Пациенты обратились за консультацией после выздоровления от COVID-19 в отделение челюстно-лицевой хирургии клиники Ташкентского государственного стоматологического института с жалобами на онемение в щечной области, у некоторых пациентов чувствовалась боль в области верхнечелюстных пазух с одной стороны, потерю одного или нескольких зубов верхней челюсти, обнаженную кость, выделения гноя и наличие зловонного запаха. У каждого пациента брали мазок для посева и инцизионную биопсию. Многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) выполнена в спиральном режиме на аппарате “Somatom Emotion 128” (Siemens, Германия). В процессе постпроцессорной обработки были произведены обязательные оценки мультипланарных реформатированных изображений (MPR) в сагитальной и фронтальной, а также косых проекциях. Параметры сканирования были следующие: сила тока на трубке – 20 мА (миллиампер), напряжение на трубке – 130 кV (киловольт), скорость ротации трубки – 0.85 с, питч – 1.0, толщина среза 1,25мм. При анализе КТ-сканов, наряду с аксиальными срезами использованы реконструированные мультипланарные и объемные изображения. Лучевая нагрузка на больного при однократном исследовании составило 213 мЗв (миллизиверт).

Все данные, полученные в исследовании, занесли в сводные таблицы Excel. После распределения данных по группам рассчитывались групповые средние и их стандартные ошибки, сравнение проводилось с использованием парного критерия Стьюдента. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. Исследованные больные были в возрасте от 28 лет до 52 лет (средний возраст – 34±3 лет). Большинство больных составили мужчины – 32 (86,5%), женщин - 5 (13,5%). Длительность заболевания (от начала клинических проявлений остеомиелита до операции) была различной: до 12 нед. – 18 (48,6%) пациентов, от 1-1,5 мес. – 12 (32,5%), более 2 мес. – 7 (18,9 %). У 32 (86,4%) больных развился диабет после перенесенной коронавирусной инфекции, а у 5 (13,6%) пациентов стаж диабета составлял более 10 лет. При клиническом осмотре были выявлены поражения: у 8 (21,6%) пациентов отмечалось отсутствие твердого неба, с отсутствием зубов верхней челюсти за счет тотального некроза вышеуказанных костных тканей, с выделением гноя и зловонного запаха. Одностороннее поражение твердого неба, верхней челюсти наблюдалось у 29 (78,4%) больных.

При многосрезовой компьютерной томографии у всех пациентов были выявлены отек, утолщение мягких тканей пораженной стороны (рис.1), деструктивные изменения твердого неба, верхней челюсти, как одностороннее, так и двустороннее (рис.2).

Также были диагностированы признаки деструкция скуловой кости у 8 (21,6%) больных, стенок гайморовых, решетчатой пазух у 13 (35,1%) пациентов, у 7 (18,9%) больных отмечались признаки деструкции стенок орбиты, в большинстве случаев поражение наблюдалось по нижней и медиальной стенкам (рис.3). У 5 (13,5%) пациентов были диагностированы деструкции крылонебных пластинок с эрозивными признаками стенок основной пазухи (рис.4). Все больные получали противогрибковый препарат

флуконазол по 150 мг/3 дня в течение 1 месяца и 30 погружений под давлением гипербарической оксигенации (0,5 ч/сут). После этого пациентам проводилось хирургическое лечение, варьирующееся от санации и выскабливания до обширного удаления кости в зависимости от степени вовлечения кости в каждом случае. После операции все пациенты получили 20 погружений с гипербарической оксигенацией (0,5 ч/день), а флуконазол по 150 мг/3 дня продолжали в течение 2 недель.

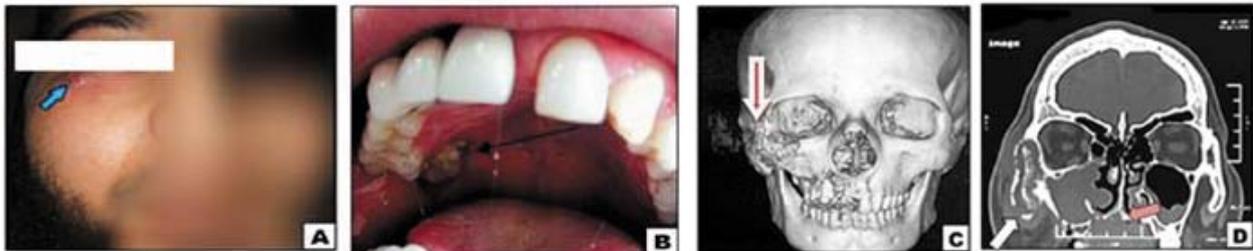


Рис.1. (А) Отек мягких тканей правой половины лица (примечание: свищевой ход нижнелатерально от глаза (стрелка)). (Б) Обнаженная некротизированная кость в правой задней части неба. (С,Д) 3D и корональный срез многосрезовой компьютерной томографии, подтверждающие деструкцию кости правой половины верхней челюсти, нижней стенки правой орбиты и нижнюю треть скуловой кости справа (стрелки).

Fig.1. (A) Swelling of the soft tissues of the right half of the face (note: fistula course of the lower lateral from the eye (arrow)). (B) Exposed necrotic bone in the right posterior part of the palate. ((C,D) 3D and coronal section multi-slice computed tomography of the confirming the destruction of the bone of the right half of the upper jaw, the lower wall of the right orbit and the lower part of the zygomatic bone on the right (arrows).

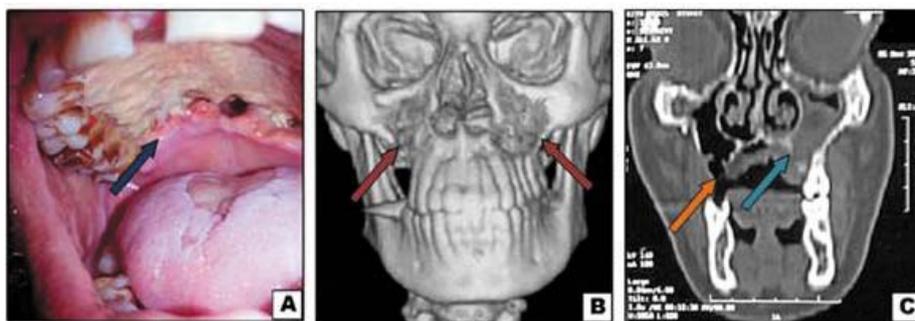


Рис.2. (А) Обнаженная некротизированная небная кость, с признаками перфорации. (Б,С) 3D и коронарный срез многосрезовой компьютерной томографии, показывающая разрушение кости верхней челюсти с обеих сторон (стрелки).

Fig.2. (A) Exposed necrotic palatine bone, with signs of perforation. (B,C) 3D and coronary section of multi-slice computed tomography, showing the destruction of the upper jaw bone on both sides (arrows).

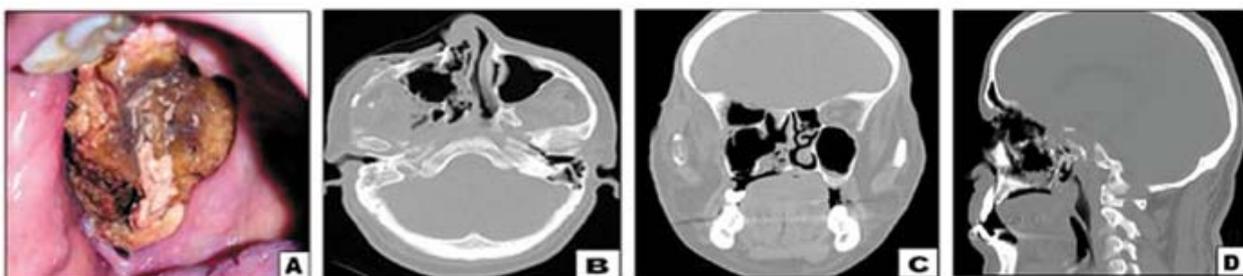


Рис 3.(А) Некротизированное твердое небо, верхняя челюсть справа. (Б–Д) Аксиальная, коронарная и сагиттальная срезы многосрезовой компьютерной томографии, доказывающие разрушение кости в твердого неба, верхней челюсти справа, а также визуализируется деструкция стенок правой гайморовой пазухи (состояние после гайморотомии), нижней стенки правой орбиты.

Fig. 3. (A) Necrotic hard palate, upper jaw on the right. (B–D) Axial, coronary and sagittal sections of multi-slice computed tomography, proving the destruction of bone in the hard palate, upper jaw on the right, as well as the destruction of the walls of the right maxillary sinus (condition after maxillary sinusisctomy), the lower wall of the right orbit is visualized.

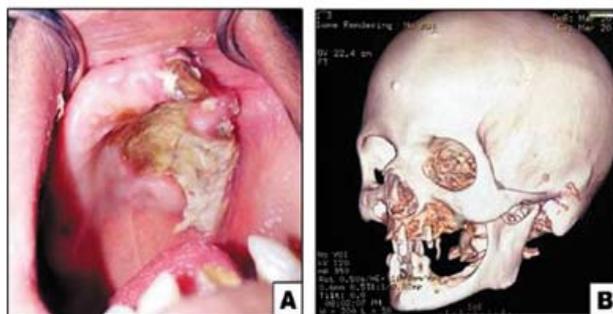


Рис. 4. (А) Некротизированное твердое небо, верхняя челюсть слева слева. (Б) Многосрезовая компьютерная томография 3D реконструкция, показывающая деструкцию верхней челюсти и нижней трети скуловой кости слева.

Fig. 4. (A) Necrotic hard palate, upper jaw from left to left. (B) Multi-slice computed tomography 3D reconstruction showing the destruction of the upper jaw and the lower part of the zygomatic bone on the left.

В ходе текущей пандемии COVID-19 зарегистрированы многочисленные проявления и осложнения заболевания, в том числе повышенный риск грибковых инфекций [1, 8]. Мукормикоз — грибковая инфекция, вызываемая грибами порядка Mucorales, характеризующаяся высокой заболеваемостью и смертностью, и заболеваемость продолжает повышаться. У здоровых людей рост спор мукора обычно подавляется фагоцитами, однако у людей с ослабленным иммунитетом, у которых нарушена реакция хозяина, инфекция усугубляется. Гифы мукора имеют сродство к кровеносным сосудам и проникают в них, размножаются и распространяются внутри стенок сосудов, вызывая ряд событий, таких как тромбоз, ишемия, некроз и, наконец, секвестрация вовлеченной ткани [9]. Мукормикоз возникает после вдыхания грибковых спор и инвазии в околоносовые пазухи, вызывая некроз слизистой оболочки носа, носовых раковин и неба. При отсутствии лечения или незамеченном заболевании имеет способность распространяться по всему лицу, что приводит к некрозу костей лица и проникновению в орбиты и череп, вызывая неблагоприятный исход.

Остеомиелит верхней челюсти обычно встречается редко из-за ее богатого кровоснабжения и наличия тонких кортикальных пластинок, однако высокий ангиоинвазивный потенциал мукоровых грибов поражает эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов, вызывая сосудистую недостаточность и некроз кости, что приводит к мукормикозному остеомиелиту [10]. Факторы риска мукормикоза включают иммуносупрессивные состояния, сахарный диабет, онкологические болезни. Ацидоз и гипергликемия у больных сахарным диабетом приводят к подавлению фагоцитарной способности гранулоцитов, ухудшению антиоксидантной системы и увеличению свободного железа в сыворотке, что способствует росту и пролиферации грибов [11].

Также известно, что COVID-19 обладает способностью вызывать тромботические осложнения, что может привести к сужению просвета сосудов, ишемии и последующему некрозу тканей [12, 13]. Кроме того, сообщалось, что у некоторых людей с COVID-19 развивается диабетоподобный синдром [14]. Ранние протоколы лечения COVID-19 содержали некоторые препараты, которые могут усилить грибковую инфекцию (мукормикоз), такие как

дексаметазон 1,5 мл/24 ч, гидроксихлорохин 400 мг/12 ч и антибиотик широкого спектра действия (Cefotaxime) 1 г/12 ч. в период болезни. Помимо основных эффектов кортикостероидов как противовоспалительного и иммунодепрессивного, стероиды могут вызывать лекарственно-индуцированную гипергликемию у пациентов с известным сахарным диабетом, но также вызывают сахарный диабет у пациентов без документально подтвержденной гипергликемии с частотой, которая может достигать 46% пациентов (это может объяснить гипергликемию после COVID-19 у пациентов без анамнеза) и повышение уровня глюкозы до 68% по сравнению с исходным уровнем, поскольку они подавляют эффективность инсулина (инсулинорезистентность) и заставляют печень высвобождать накопленную глюкозу в кровоток, чем и обусловлена грибковая активация [15]. Гидроксихлорохин в основном является противовоспалительным и иммунодепрессивным препаратом, используемым для лечения малярии, ревматоидного артрита и волчанки. Следовательно, он может снизить иммунитет пациентов и, следовательно, усилить рост грибов [16]. Кроме того, длительное применение антибиотиков широкого спектра действия может привести к устранению конкурентного влияния нормальной бактериальной флоры, что приводит к чрезмерному росту грибов [17].

Останавливаясь на лучевой диагностике нужно отметить, что компьютерная томография считается более информативной, чем магнитно-резонансная томография при грибковых инфекциях, особенно при визуализации деструкций костей. Помогает визуализировать остеопороз, деструкцию, утолщение надкостницы или разрушение костей пазух носа. Компьютерная томография позволила выявить как легочные, так и внелегочные осложнения, такие как признаки тромбоза кавернозного синуса, мультифокальное поражение или периферически распределенное поражение. Размер и степень поражения указывают на распространение инфекции, обусловленных кровоизлиянием или инфарктом из-за сосудистой инвазии. Развитие инфильтратов у пациентов с осложнением средней зоны уже указывает на повреждение тканей, ангиоинвазию, тромбоз, некроз, кровотечение и отек. С другой стороны, магнит-

но-резонансная томография полезна для визуализации мягких тканей и оценки степени заболевания [1].

Выводы. Мукормикоз является серьезным заболеванием, которое может привести к высокой заболеваемости и смертности, и его заболеваемость растет, особенно у пациентов с диабетом. Инфекция COVID-19 играет значительную роль в развитии мукормикозного остеомиелита верхней челюсти либо непосредственно, либо как побочный эффект схемы лечения COVID-19. Многосрезовая компьютерная томография является методом выбора при костно-деструктивных осложнениях челюстно-лицевой области, в частности при мукормикозном остеомиелите верхней челюсти.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет 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. Yunusova LR, Khodjibekova YuM, et al. Visualization of complications of the middle zone of the person who underwent Covid-19. *Pediatrics scientific and practical journal.* 2021; 6: 25-31. DOI:10.37988/1811-153X_2022_2_94
2. Kaye AD, Cornett EM, Brondeel KC, et al. Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2020; 35: 269–292. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.12.003
3. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* 2021;174: 655–662. DOI: 10.7326/M20-6976
4. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021;15: 869–875. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.04.007
5. Prasad KC, Prasad SC, Mouli N, Agarwal S. Osteomyelitis in the head and neck. *Acta Oto-Laryngol.* 2007; 127: 194–205. DOI: 10.1080/00016480600818054
6. Leitner C, Hoffmann J, Zerfowski M, Reinert S. Mucormycosis: Necrotizing soft tissue lesion of the face. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003, 61: 1354–1358. DOI: 10.1016/s0278-2391(03)00740-7
7. Yun S, Kim C, Kwon T-G, et al. Mucormycosis of the Maxilla: A Case Report. *Korean J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2015, 39: 637–642. DOI: 10.17779/KAOMP.2015.39.5.637
8. Cordeiro PG, Disa JJ. Challenges in midface reconstruction. In *Seminars in Surgical Oncology*; JohnWiley & Sons, Inc.: New York, NY, USA, 2000;19: 218–225. DOI: 10.1002/1098-2388(200010/11)19:3<218::aid-ssu3>3.0.co;2-I
9. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 42: 264.e265–264.e268. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.032
10. Hingad N, Kumar G, Deshmukh R. Oral Mucormycosis Causing Necrotizing Lesion in a Diabetic Patient: A Case Report. *Int. J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2012; 3: 8–13. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_77_18
11. Jones AC, Bentsen TY, Freedman PD. Mucormycosis of the oral cavity. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993; 75: 455–460 DOI: 10.1016/0030-4220(93)90170-9
12. Ibrahim AS. Host cell invasion in mucormycosis: Role of iron. *Curr. Opin. Microbiol.* 2011; 14: 406–411. DOI: 10.1016/j.mib.2011.07.004
13. Li T, Zhang Y, Gong C, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74: 871–875. DOI: 10.1038/s41430-020-0642-3
14. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J. Hematol. Oncol.* 2020; 13: 120. DOI: 10.1186/s13045-020-00954-7
15. Roberts J, Pritchard AL, Treweeke AT, et al. Why Is COVID-19 More Severe in Patients With Diabetes? The Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2, Endothelial Dysfunction and the Immunoinflammatory System. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 629933. DOI: 10.3389/fcvm.2020.629933
16. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J. Diabetes* 2015; 6: 1073–1081. DOI: 10.4239/wjd.v6.i8.1073
17. Dos Reis Neto ET, Kakehasi AM, de Medeiros Pinheiro M, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Adv. Rheumatol.* 2020; 60: 32. DOI: 10.1186/s42358-020-00134-8
18. Azevedo MM, Teixeira-Santos R, Silva AP, et al. The effect of antibacterial and non-antibacterial compounds alone or associated with antifungals upon fungi. *Front. Microbiol.* 2015; 6: 669. DOI.org/10.3389/fmicb.2015.00669

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

ЯКОВЛЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4763-0961; канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

ТЕПЛЯКОВ АЛЕКСАНДР ТРОФИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0721-0038; докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а, e-mail: vgelen1970@gmail.ru

МАЯНСКАЯ СВЕТЛАНА ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: smayanskaya@mail.ru

ГРАКОВА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4019-3735; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

ШИЛОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7777-6419, докт. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, e-mail: newsib54@gmail.com

КОПЬЕВА КРИСТИНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-2285-6438, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а, e-mail: kristin-kop@inbox.ru

ЕФРЕМОВ ИВАН АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1704-2528, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, e-mail: mr.and1997@inbox.ru

Реферат. Введение. Актуальность вопросов диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне определяется высокой распространенностью данной коморбидности и существенным ростом сердечно-сосудистых рисков. Перспективным в практическом аспекте является изучение ассоциаций различных генетических полиморфизмов биомолекул-медиаторов - матриксных металлопротеиназ с характером клинического течения хронической сердечной недостаточности на фоне синдрома обструктивного апноэ во сне. **Цель работы:** изучение ассоциаций различных генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с характером клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. **Материалы и методы.** В исследование включено 76 пациентов – мужчины с диагностированной среднетяжелой и тяжелой формами синдрома обструктивного апноэ во сне, артериальной гипертензией и избыточным весом. Всем пациентам проводилась полисомнография, эхокардиография и определялся уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида. С помощью полимеразной цепной реакции оценивались полиморфизмы генов: матриксной металлопротеиназы-2 (rs243865) и матриксной металлопротеиназы-9 (rs3918242), а также проводился тест шестиминутной ходьбы. Через 12 месяцев проспективного наблюдения оценивался характер клинического течения заболевания. **Результаты и обсуждение.** По результатам проведенного анализа, генотип G/A гена матриксной металлопротеиназы-9 (rs3918242) был ассоциирован с увеличением риска неблагоприятных сердечных сосудистых событий в 3,73 раза (отношение шансов 3,73 (2,18-11,76), $p=0,012$) и с риском прогрессирования хронической сердечной недостаточности в 5,34 раза (отношение шансов 5,34 (1,81-23,12), $p=0,001$). Достоверных ассоциаций генетических полиморфизмов матриксной металлопротеиназы-2 с клиническим течением хронической сердечной недостаточности выявлено не было. **Выводы.** Полученные результаты могут свидетельствовать о генетически обусловленной предрасположенности к прогрессированию сердечной недостаточности у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне, обладающих определенным генотипом. Полученные данные могут быть полезны при стратификации сердечно-сосудистых рисков и построении персонализированной стратегии лечения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, генетический полиморфизм, матриксные металлопротеиназы, оксидативный стресс.

Для ссылки: Яковлев А.В., Тепляков А.Т., Маянская С.Д., и др. Прогностическое значение генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.86-92. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).86-92.

PROGNOSTIC VALUE OF GENETIC POLYMORPHISMS OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART

FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION ASSOCIATED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

YAKOVLEV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0002-4763-0961; C. Med. Sci., associate professor of the Department of Internal Medicine, Hematology and Transfusiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Red prospect, 52, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

TEPLYAKOV ALEXANDER T., ORCID ID: 0000-0003-0721-0038; D. Med. Sci., professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russia, 634012, Tomsk, Kievskaya str., 111a, e-mail: vgelen1970@gmail.ru

MAYANSKAYA SVETLANA D., ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; D. Med. Sci., professor, Department of Advanced Internal Medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49, e-mail: smayanskaya@mail.ru

GRAKOVA ELENA V., ORCID ID 0000-0003-4019-3735; D. Med. Sci., Leading Researcher, Department of Myocardial Pathology of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russia, 634012, Tomsk, Kievskaya str., 111a, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

SHILOV SERGEY N., ORCID ID: 0000-0002-7777-6419; D. Med. Sci., associate professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Red prospect, 52, e-mail: newsib54@gmail.com

KOPYEVA KRISTINA V., ORCID ID: 0000-0002-2285-6438; C. Med. Sci., researcher, Department of Myocardial Pathology of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russia, 634012, Tomsk, Kievskaya str., 111a, e-mail: kristin-kop@inbox.ru

EFREMOV IVAN A., ORCID ID: 0000-0002-1704-2528; postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Hematology and Transfusiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Red prospect, 52, e-mail: mr.and1997@inbox.ru

Abstract. Introduction. The relevance of the issues of diagnosis and treatment of chronic heart failure with preserved ejection fraction associated with obstructive sleep apnea is determined by the high prevalence of this comorbidity and a significant increase in cardiovascular risks. Promising in clinical practice is the study of the relationship between various genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases and the clinical course of chronic heart failure with obstructive sleep apnea. **Aim.** The aim is to study the associations of various genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases with variants of the clinical course of chronic heart failure with preserved ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea. **Material and methods.** The study included 76 patients – men, who were found to have moderate-to-severe obstructive sleep apnea, arterial hypertension and were overweight. Then all the patients underwent polysomnography, echocardiography and N-terminal fragment of precursor protein brain-type natriuretic peptide level was determined. Polymerase chain reaction was used to assess gene polymorphisms: matrix metalloproteinase-2 (rs243865) and matrix metalloproteinase-9 (rs3918242), as well as a six-minute walk test. After 12 months of prospective observation, all patients underwent repeated the six-minute walk test and the variant of the clinical course of the disease was assessed. **Results and discussion.** According to the results of the analysis, the G/A genotype of the matrix metalloproteinase-9 gene (rs3918242) was associated with an increase in the risk of unfavorable cardiovascular events by 3.73 times (odds ratio 3.73 (2.18-11.76), $p=0.012$) and risk of chronic heart failure progression by 5.34 times (odds ratio 5.34 (1.81-23.12), $p=0.001$). No reliable associations of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-2 with the clinical course of chronic heart failure were found which is consistent with the data of previous studies. **Conclusion.** The results obtained may indicate a genetically determined predisposition to the progression of heart failure in patients with obstructive sleep apnea with a certain genotype. The data obtained can be useful for stratification of cardiovascular risks and the construction of a personalized treatment strategy in patients with obstructive sleep apnea.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, genetic polymorphism, matrix metalloproteinases, oxidative stress.

For reference: Yakovlev AV, Teplyakov AT, Mayanskaya SD, Grakova EV, Shilov SN, Kopyeva KV, Efremov IA. Prognostic value of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction associated with obstructive sleep apnea syndrome. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022. 15(5):86-92. **DOI:** 10.20969 / VSKM.2022.15(5).86-92.

Введение. Вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в последние годы, несомненно, являются одним из приоритетных направлений развития практической кардиологии и актуальной современной тематикой научных исследований. И наибольшее количество вопросов, которые пока остаются без ответов, связано с ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка. По имеющимся на данный момент эпидемиологическим данным распространенность данной когорты больных уже составляет около половины всей популяции пациентов с ХСН и имеет дальнейшую отчетливую тенденцию к росту [1]. Помимо совершенствования диагностических подходов этому способствует неуклонное увеличение среднего возраста населения, что также ведет к усугубле-

нию еще одной проблемы современной медицины – существенному росту коморбидности.

Особый интерес в контексте коморбидности с ХСН в последние годы представляет исследование пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС), распространенность которого в когорте пациентов с ХСН достигает 18%, значительно превышая общепопуляционный уровень [2]. Имеющиеся в различных литературных источниках данные указывают на существенное ухудшение клинического прогноза ХСН при сочетании с СОАС [3,4]. Это объясняется схожими патогенетическими механизмами при данных состояниях. К ним относят гиперактивацию симпатической нервной системы, оксидативный стресс на фоне периодической гипоксии и реоксигенации и хроническое субклиническое воспаление. Именно процессы хронического

воспаления и оксидативного стресса в настоящее время подвергаются углубленному исследованию при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [5]. Это привело в последние годы к появлению новых биомолекул, претендующих на роль прогностических биомаркеров и перспективных целей медикаментозного лечебного воздействия [6,7].

В качестве одного из наиболее значимых медиаторов воспаления, активно участвующих в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время рассматриваются биомолекулы семейства матриксных протеиназ [8,9]. К числу наиболее активных в этом отношении относят матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9) [10]. Основной функцией ММП-9 считают протеолиз белков межклеточного матрикса и обеспечение ремоделирования ткани, поддержание ее архитектоники и гомеостаза [11]. Многочисленные клинические исследования с определением уровня ММП-9 в крови пациентов, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также лабораторные исследования на животных демонстрируют наибольший рост активности ММП-9 на фоне процессов, связанных с гипоксией и реоксигенацией [12]. Учитывая ключевую роль процессов гипоксии-реоксигенации в патогенезе СОАС, активность ММП-9 в последние годы активно исследуется у этой категории пациентов. В литературе описываются достоверные положительные корреляции активности данного фермента с выраженностью ночной гипоксемии при СОАС [13]. По данным ряда исследований активность ММП-9 у пациентов с СОАС ассоциировалась также с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [14]. В экспериментах на животных были обнаружены ассоциации ММП-9 с уровнем ключевых провоспалительных цитокинов, есть данные об индукции кардиального фиброза у крыс ассоциированного с ростом ММП-9 [15]. Отдельно в ряде работ изучались различные генетические полиморфизмы, отвечающие за экспрессию ММП-9 [16,17,18]. Результаты этих работ были достаточно противоречивы. Так, в работе китайских исследователей было показано преобладание полиморфизма 1562 С/Т у пациентов с выраженным СОАС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [19]. Напротив, в публикации турецких авторов указывается на преобладание полиморфизма 1626 С/Т в этой когорте пациентов [20]. Информация о подобных исследованиях для российской популяции в доступных источниках не представлена.

Значительно меньше информации по исследованию матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2). В имеющихся немногочисленных источниках указывается на отсутствие достоверных ассоциаций с выраженностью обструкции дыхательных путей [21]. Более того, в отдельных исследованиях [22] было продемонстрировано снижение уровня ММП-2 у пациентов с тяжелой формой СОАС. Еще в меньшей степени в литературе представлена информация об исследовании активности металлопротеиназ у пациентов с СНсФВ, ассоциированной

с выраженным СОАС. Исходя из актуальности и практической значимости данной проблемы и была определена цель нашей работы.

Цель работы: изучение возможных ассоциаций различных генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с характером клинического течения СНсФВ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

Материалы и методы. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом ЧУЗ Клиническая больница г. Новосибирск «РЖД-Медицина» (Протокол № 27 от 16.04.2018). Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование принял участие 76 пациентов - мужчины, соответствующие представленным ниже критериям включения.

Критерии включения в исследование: 1) средне-тяжелая и тяжелая формы СОАС (с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) >15 в час); 2) артериальная гипертензия (АГ) (включая пациентов со стабилизацией артериального давления на фоне медикаментозной гипотензивной терапии) 3) абдоминальное ожирение, окружность талии (ОТ) ≥ 92 см, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², 4) мужской пол, 5) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови ≥ 125 пг/мл.

Критерии исключения: 1) первичная легочная гипертензия; 2) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) ≥ 45 мм рт ст); 3) тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; 4) поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥ 2 степени); 5) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 6) ишемическая болезнь сердца; 7) хроническая форма фибрилляции предсердий; 8) декомпенсация ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); 9) патология щитовидной железы, выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ < 30 мл/мин/м²) и печеночная недостаточность; 8) отказ от участия в исследовании.

Для диагностики СОАС у всех пациентов проводилось полисомнографическое исследование ночного сна с использованием диагностической системы Somnolab2PSG (Weinemann, Германия). Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивалась по ИАГ, в исследование включались пациенты со средне-тяжелой (14 < ИАГ < 30 в час) и тяжелой (ИАГ ≥ 30 в час) формами СОАС. Также по результатам полисомнографического исследования оценивался уровень средней ночной сатурации (SPO2cp.), индекс десатурации, наличие нарушений сердечного ритма в ночной период времени. Всем пациентам сразу после включения в исследование проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась всем пациентам по стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США).

Уровни NT-proBNP определяли с помощью иммуноферментного анализа (Biomedica immunoassays, Австрия), выражали в пг/мл. В качестве генетических маркеров с помощью полимеразной цепной реакции оценивались полиморфизмы генов: матриксной металлопротеиназы-2 (rs243865) и матриксной металлопротеиназы-9 (rs3918242). ДНК выделяли из клеток буккального эпителия, используя метод фенол-хлороформной экстракции. Для анализа аллельных вариантов генов методом аллель-специфичной амплификации в режиме Real-time применяли краситель SYBR Green I. Для индукции флюоресценции использовали праймеры.

Через 12 месяцев проспективного наблюдения всем пациентам повторно выполнялся ТШХ и проводилось суточное мониторирование ЭКГ с помощью диагностической системы «Shiller HTV» (Швейцария). По завершении наблюдения у всех пациентов ретроспективно оценивался характер клинического течения ХСН. Критериями неблагоприятного течения ХСН являлись – летальный исход, прогрессирование по ТШХ с переходом в более тяжелый функциональный класс ХСН по классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), госпитализации в стационар по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, развитие пароксизмов фибрилляции предсердий или регистрация желудочковых нарушений ритма высоких градаций (III-V класса по Ryan). Медикаментозная терапия АГ и ХСН, которую пациенты получали за период наблюдения, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп, непараметрический аналог дисперсионного анализа (критерий Краскела-Уоллиса). При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2x2). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ). Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 76 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС (с ИАГ >15 в час) в среднем возрасте 47 [38,0; 55,0] лет с ХСН I-III функционального класса (по NYHA) (табл. 1).

Таблица 1

Описание исходных клинических-демографических и инструментальных параметров

Table 1

Description of the initial clinical, demographic and instrumental parameters

Параметр	Показатель
Возраст, годы, Me [Q25;Q75]	47 [38; 55]
Вес, кг, Me [Q25;Q75]	108 [98; 119]
Рост, см, Me [Q25;Q75]	178 [174; 181,5]
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q25;Q75]	34 [31,6; 37,9]
Индекс апноэ/гипопноэ, количество/час, Me [Q25;Q75]	28 [23,0; 34,0]
Средняя ночная сатурация, %, Me [Q25;Q75]	94,4 [93,5; 95,8]
Фракция выброса левого желудочка, %, Me [Q25;Q75]	60,0 [55,5; 62]
Продольный размер левого предсердия, см, Me [Q25;Q75]	5,35 [5,0; 6,2]
ИММЛЖ, г/м ² , Me [Q25;Q75]	111,4 [87,5; 128,7]
Хроническая сердечная недостаточность, ФК I, n (%)	24 (31,6)
Хроническая сердечная недостаточность, ФК II, n (%)	45 (59,2)
Хроническая сердечная недостаточность, ФК III, n (%)	7 (9,2)
Тест 6-минутной ходьбы, м, Me [Q25;Q75]	411,0 [378,0; 512,0]
СДПЖ, мм рт.ст., Me [Q25;Q75]	30,0 [29,0; 38,0]

Примечания. В таблице указаны исходные характеристики всех включенных в исследование пациентов на этапе включения в исследование до оценки характера клинического течения и соответствующего деления на группы. ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ФК - функциональный класс, СДПЖ - систолическое давление в правом желудочке

Через 12 месяцев проспективного наблюдения 35 пациентов соответствовали критериям неблагоприятного клинического течения, при этом в 32 случаях зарегистрировано прогрессирование

ХСН по данным ТШХ. Далее была проанализирована распространенность исследуемых полиморфизмов в данных группах пациентов (таблицы 2 и 3).

Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от характера течения хронической сердечной недостаточности (n,%)

Table 2

Frequency of occurrence of gene polymorphisms depending on the nature of chronic heart failure course (n,%)

Ген	Генотип	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=35)	χ^2	p-value
MMP-2 (rs243865)	T/T	1 (2,4)	1 (2,9)	1,75	0,185
	C/T	21 (51,2)	14 (40,0)	0,59	0,442
	C/C	19 (46,4)	20 (57,1)	1,41	0,234
MMP-9 (rs3918242)	A/A	15 (36,6)	12 (34,3)	0,01	0,926
	G/A	18 (43,9)	20 (57,1)	4,56	0,033
	G/G	8 (19,5)	3 (8,6)	3,68	0,055

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от прогрессирования хронической сердечной недостаточности по данным теста 6-минутной ходьбы (n,%)

Table 3

Frequency of occurrence of gene polymorphisms depending on the development of chronic heart failure progression according to six-minute walk test data (n,%)

Ген	Генотип	Группа 1, n=44	Группа 2, n=32	χ^2	p-value
MMP-2 (rs243865)	T/T	3 (6,8)	1 (3,2)	1,49	0,221
	C/T	14 (31,8)	10 (31,2)	0,21	0,882
	C/C	27 (61,4)	21 (65,6)	0,29	0,590
MMP-9 (rs3918242)	A/A	26 (59,1)	15 (46,9)	0,97	0,332
	G/A	6 (13,6)	13 (40,6)	6,79	0,009
	G/G	12 (27,3)	4 (12,5)	2,44	0,117

Согласно данным регрессионного анализа, наличие генотипа G/A гена MMP-9 (rs3918242) было ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий в 3,73 раза (ОШ 3,73 (2,18-11,76), $p=0,012$) (рис. 1), а риска прогрессирования ХСН в 5,34 раза (ОШ 5,34 (1,81-23,12), $p=0,001$) (рис. 2).

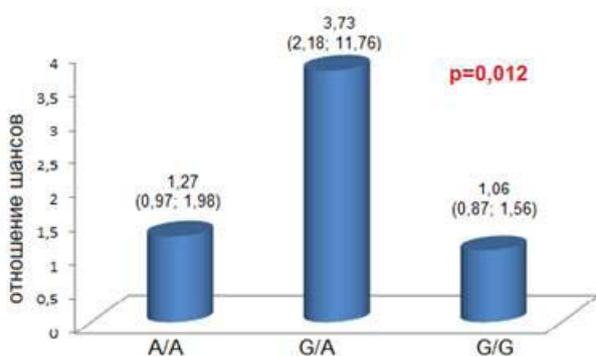


Рисунок 1. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от полиморфизмов гена матричной металлопротеиназы-9 (rs3918242) (регрессионный анализ)

Figure 1. The risk of developing unfavorable cardiovascular events depending on the polymorphisms of the matrix metalloproteinase-9 gene (rs3918242) (regression analysis)

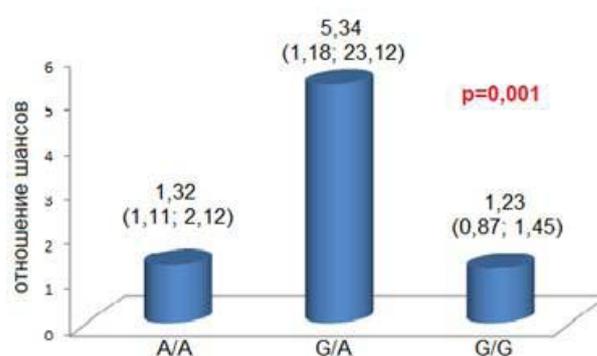


Рисунок 2. Риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от полиморфизмов гена MMP-9 (rs3918242) (регрессионный анализ)

Figure 2. Risk of chronic heart failure progression depending on polymorphisms of the MMP-9 gene (rs3918242) (regression analysis)

Выявленные в ходе проведенного анализа достоверные корреляции генотипа G/A полиморфизма rs3918242 ММП-9 с неблагоприятным характером клинического течения СНсФВ на фоне СОАС могут указывать на вероятную генетическую предрасположенность к прогрессированию заболевания, которая может реализоваться через

изменение активности данной металлопротеиназы. Дальнейшие патогенетические эффекты могут быть опосредованы уже известными реакциями, запускающими процессы фиброобразования и стимулирующими ремоделирование миокарда и сосудистой стенки. По имеющимся данным активность ММП-9, определяемая непосредственно в сыво-

ротке крови носит весьма динамичный характер, а соответствующие лабораторные методики обладают низкой специфичностью, что существенно снижает их диагностическую ценность [23]. В связи с этим поиск надежного генетически обусловленного маркера, ассоциированного с активностью данного фермента, имеет особое значение. Отсутствие выявленных достоверных корреляций исследуемого генотипа с эхокардиографическими параметрами ремоделирования свидетельствует о достаточно раннем этапе развития СНсФВ, предшествующем значимым структурным изменениям камер сердца, что также представляет значительный интерес в практическом аспекте. Стратификация риска на ранней стадии развития ХСН, позволяет своевременно определить и реализовать необходимые лечебные стратегии задолго до развития наиболее опасных осложнений. Достоверные ассоциации исследуемого полиморфизма были выявлены лишь с одним критерием неблагоприятного клинического течения, а именно – с функциональным параметром, достаточно чувствительным к прогрессированию ХСН – тестом 6-минутной ходьбы, что также может указывать на активное участие ММП-9 на наиболее ранних этапах развития ХСН. Отсутствие генетических корреляций с нарушениями сердечного ритма и наступлением классических конечных точек, характеризующих развитие фатальных осложнений - инфаркта, инсульта и летального исхода, помимо вероятно, недостаточного периода наблюдения, было также обусловлено отсутствием значимых структурных изменений камер сердца за это время. Отсутствие достоверных корреляций ММП-2 с течением ХСН на фоне СОАС в целом соответствует информации, представленной в доступных литературных источниках [24]. Выявление генотипа, ассоциированного с повышенными рисками прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с СОАС открывает в перспективе пути выработки дифференцированного подхода к лечению этой когорты пациентов с дополнительным при необходимости подавлением процессов фиброобразования и воспалительной реакции, своевременным подключением респираторной поддержки, более строгим контролем за другими сердечно-сосудистыми факторами риска у этих пациентов.

Заключение. В ходе проведенной работы были получены достоверные корреляции генотипа G/A полиморфизма rs3918242 ММП-9 со снижением толерантности к физическим нагрузкам по ТШХ и неблагоприятным характером клинического течения в целом у пациентов с СНсФВ ассоциированной с СОАС. Полученные результаты могут свидетельствовать о генетически обусловленной предрасположенности к прогрессированию сердечной недостаточности и развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС, обладающих определенным генотипом. С учетом полученных в исследовании данных в перспективе появляются дополнительные возможности по стратификации сердечно-сосудистых рисков и построению персонализированной стратегии лечения у пациентов с

выраженными обструктивными нарушениями дыхания во сне. Несомненно, проведенное исследование имеет существенные ограничения, связанные с объемом и специфичностью выборки пациентов, а также сроками наблюдения, полученные результаты требуют подтверждения в более продолжительных и масштабных исследованиях.

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.

Список литературы / References

1. Deursen V, Urso R, Laroche C, et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 103–111. doi: 10.1002/ehf.30
2. Tobias M, Otto S, Marc B, et al. Obstructive sleep apnoea and heart failure. *Cardiovascular medicine.* 2017; 20: 9–16. doi: 10.4414/cvm.2017.00452
3. Mentz R, Fiuzat M. Sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014; 10: 243–250. doi: 10.1016/j.hfc.2013.10.001
4. Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В. и др. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога // Российский кардиологический журнал. – 2018. – No 1. – С.78-82. [Medvedeva EA, Korostovceva LS, Sazonova YuV, et al. Sindrom obstruktivnogo apnoe vo sne pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: vzglyad kardiologa [Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Chronic Heart Failure: A Cardiologist's Perspective]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2018; 1: 78-82. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-78-82
5. Sozer V, Kutnu M, Atahan E. Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Respir J.* 2018; 12: 1615–1622. doi: 10.1111/crj.12718
6. Chirinos J, Orlenko A, Zhao L, et al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 1281–1295. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.069
7. Pan W, Yang D, Yu P, et al. Comparison of predictive value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in heart failure patients with different ejection fractions. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20: 208–219. DOI: 10.1186/s12872-020-01493-2
8. Юлдашев С., Ахмедова Г., Ибрагимова Э. и др. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии хронической сердечной недостаточности // Вопросы науки и образования. – 2019. – No 35 (4). – С.175-185. [Yuldashev S, Ahmedova G, Ibragimova E, et al. Rol' matriksnyh metalloproteinaz v razvitii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti [The role of matrix metalloproteinases in the development of chronic heart failure]. *Voprosy nauki i obrazovaniya [Questions of science and education]*. 2019; 35 (4): 175-185. (In Russ.).
9. Ahmed S, Clark L, Pennington W, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and

- clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2006; 113: 2089–2096. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573865
10. Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Попов М.А. Роль матричной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка // Российский медицинский журнал. – 2020. – No 10. – С.17-19. [Shumakov DV, Zybin DI, Popov MA. Rol' matriksnoj metalloproteinazy 9 v remodelirovanii miokarda levogo zheludochka [Role of matrix metalloproteinase 9 in left ventricular myocardial remodeling]. *Rossijskij medicinskij zhurnal* [Russian medical journal]. 2020; 10: 17-19. (In Russ.)].
 11. Yalcinkaya M, Erbek S, Babakurban S, et al. Lack of association of matrix metalloproteinase-9 promoter gene polymorphism in obstructive sleep apnea syndrome. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015; 43: 1099–1103. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.06.014
 12. Шадрина А., Плиева Я., Кушлинский Д. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матричных металлопротеиназ в норме и при патологии // Альманах клинической медицины. – 2017. – No 45 (4). – С. 266-279. [Shadrina A, Plieva Ya, Kushlinskij D, et al. Klassifikaciya, regulyaciya aktivnosti, geneticheskij polimorfizm matriksnyh metalloproteinaz v norme i pri patologii [Classification, regulation of activity, genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease] *Al'manah klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2017; 45 (4): 266-279. (In Russ.)]. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
 13. Franczak A, Skomro R, Bil-Lula I, et al. Activity of serum matrix metalloproteinase 9 in patients with obstructive sleep apnea. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 90: P.131–136. DOI: 10.20452/pamw.16014
 14. Wang S, Li S, Wang B, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Is a Predictive Factor for Systematic Hypertension and Heart Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 8–19. DOI: 10.1155 / 2018/1569701
 15. Ramos P, Rubies C, Torres M, et al. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells. *Respir Res*. 2014; 15: 141–148. DOI: 10.1186/1465-9921-15-54
 16. Fang X, Chen J, Wang W, et al. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) level and MMP9 -1562C>T in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Sleep Med*. 2020; 67: 110–119. DOI: 10.1016 / j.sleep.2019.11.1247
 17. Watson C, Spiers J, Waterstone M, et al. Investigation of association of genetic variant rs3918242 of matrix metalloproteinase-9 with hypertension, myocardial infarction and progression of ventricular dysfunction in Irish Caucasian patients with diabetes: a report from the STOP-HF follow-up programme. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021; 21: 87–97. DOI: 10.1186/s12872-021-01860-7
 18. Yukse M, Kuzu-Okur H, Velioglu-Ogunç A, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Level and Gene Polymorphism in Sleep Disordered Breathing Patients with or without Cardiovascular Disorders. *Balkan Med J*. 2013; 30: 8–12. DOI: 10.5152/balkanmedj.2012.068
 19. Galis Z, Johnson C, Godin D, et al. Targeted Disruption of the Matrix Metalloproteinase-9 Gene Impairs Smooth Muscle Cell Migration and Geometrical Arterial Remodeling. *Circ Res*. 2002; 91: 852–859. DOI: 10.1161/01.res.0000041036.86977.14
 20. Cao C, Wu B, Wu Y, et al. Functional polymorphisms in the promoter region of MMP-2 and MMP-9 and susceptibility to obstructive sleep apnea. *Sci Rep*. 2015; 5: 152–159. DOI: 10.1038/srep08966
 21. Franczak A, Skomro R, Sawicka J, et al. Serum matrix metalloproteinase-2 as a predictor of level of hypoxemia and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2021; 25: 877–886. DOI: 10.1007/s11325-020-02200-3
 22. Wang W, Sawicki G, Schulz R, et al. Peroxynitrite-induced myocardial injury is mediated through matrix metalloproteinase-2. *Cardiovasc Res*. 2002; 53: 165–174. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00445-x
 23. Chuang L, Chen N, Lin S, et al. Increased matrix metalloproteinases-9 after sleep in plasma and in monocytes of obstructive sleep apnea patients. *Life Sci*. 2013; 93: 220–225. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.06.009
 24. Ben-Yosef Y, Miller A, Shapiro S, et al. Hypoxia of endothelial cells leads to MMP-2-dependent survival and death. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005; 289: 1321–1331. DOI: 10.1152/ajpcell.00079.2005

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ У ДЕТЕЙ

БОЙКО НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1316-5061, Scopus Author ID: 16681053200, Researcher ID: I-9086-2017; докт. мед наук, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, тел. +7-903-433-41-13, e-mail: nvboiko@gmail.com

СТАГНИЕВА ИРИНА ВЕНИАМИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2894-2062; Scopus Author ID: 37008481700; докт. мед наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

КИМ АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7358-7912, Scopus Author ID: 57203241125; аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, e-mail: anastasiya.bachurina@inbox.ru

ГУКАСЯН ЕЛЕНА ЛЕОНИДОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5363-2605, Scopus Author ID: 57384421800, ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, e-mail: elena.guckasyan@yandex.ru

ЗАТУЛИВЕТРОВА ДАРЬЯ ОЛЕГОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4841-2712, аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, e-mail: emuviz@yandex.ru

СТАТЕШНАЯ ПАУЛА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7035-4344, аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский, 29, e-mail: lula14@rambler.ru

Реферат. Введение. Тонзиллэктомия является самой частой операцией в практике детской оториноларингологии. На протяжении последних 100 лет взгляды на показания и целесообразность этой операции в детском возрасте многократно менялись. **Цель.** Обобщить имеющиеся исследования отдаленных последствий тонзиллэктомии у детей. **Материал и методы.** Проведен поиск по базам данных SCOPUS, Science Direct, MEDLINE, COCHRANE, РИНЦ по ключевым словам: хронический тонзиллит, рецидивирующий тонзиллит, тонзиллэктомия у детей, отдаленные результаты, качество жизни, иммунная система. Для рассматриваемой проблемы произведен отбор мета-анализов, систематических обзоров, когортных, проспективных и контролируемых исследований за период с 2002 по 2021 год. **Результаты и их обсуждение.** Анализ литературы демонстрирует однозначную положительную оценку отдаленных результатов тонзиллэктомии при таких заболеваниях и патологических состояниях, как синдром обструктивного апноэ сна, синдром Маршалла (PFAPA-синдром), педиатрические аутоиммунные нейропсихиатрические расстройства, ассоциированные со стрептококком (PANDAS), рецидивирующий тонзиллит. Однако, когортные исследования, проведенные в Дании и в Швеции, выявили повышение относительного риска заболеваний верхних дыхательных путей и развития аутоиммунных заболеваний в отдаленном периоде. **Заключение.** Неоднозначность оценки отдаленных результатов тонзиллэктомии, проведенной в детском возрасте, указывает на необходимость строгого отбора детей на хирургическое лечение с учетом всех рисков в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, рецидивирующий тонзиллит, тонзиллэктомия у детей, отдаленные результаты, качество жизни.

Для ссылки: Бойко Н.В., Стагниева И.В., Ким А.С., и др. Отдаленные результаты тонзиллэктомии у детей // Вестник современной клинической медицины – 2022. – Т.15, вып.5. - С.93-99. DOI:10/20969/VSKM.2022.15(5).93-99.

LONG - TERM IMPACTS OF TONSILLECTOMY IN CHILDREN

BOIKO NATALIA V., ORCID ID: 0000-0002-1316-5061, Scopus Author ID: 16681053200, Researcher ID: I-9086-2017; D. Med. Sci, professor of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, tel. +7-903-433-41-13, e-mail: nvboiko@gmail.com

STAGNIEVA IRINA V., ORCID ID: 0000-0002-2894-2062, Scopus Author ID: 37008481700; D. Med. Sci, associate professor, head of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

KIM ANASTASIYA S., ORCID ID: 0000-0001-7358-7912, Scopus Author ID: 57203241125; postgraduate student of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, e-mail: anastasiya.bachurina@inbox.ru

GUKASYAN ELENA L., ORCID ID: 0000-0001-7401-0680, Scopus Author ID: 57384421800, C. Med. Sci, assistant professor of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, e-mail: elena.guckasyan@yandex.ru

ZATULIVETROVA DARIA O., ORCID ID: 0000-0002-4841-2712, postgraduate student of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, e-mail: emuviz@yandex.ru

STATESHNAYA PAULA A., ORCID ID: 0000-0002-7035-4344, Scopus Author ID: 57384660800, postgraduate student of Department of Otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy, 29, e-mail: lula14@rambler.ru

Abstract. Introduction. Tonsillectomy is the most common surgical procedure in the practice of pediatric otorhinolaryngology. Over the past 100 years views on the indications and utility of this surgery in childhood have been changed many times. **Aim.** The aim is to summarize the available studies of the long-term effects of tonsillectomy in children. Material and methods. A search was carried out in the SCOPUS, Science Direct, MEDLINE, COCHRANE, RSCI databases using the keywords: chronic tonsillitis, recurrent tonsillitis, tonsillectomy in children, long-term results, quality of life, immune system. A selection of meta-analyses, systematic reviews, cohort, prospective and controlled studies for the period from 2002 to 2021 was performed for further analysis. **Results and discussion.** Analysis of the literature demonstrates an unequivocal positive assessment of the long-term results of tonsillectomy in such diseases and pathological conditions as obstructive sleep apnea (OSA), Marshall's syndrome (PFAPA syndrome), pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus (PANDAS), recurrent tonsillitis. However, cohort studies carried out in Denmark and Sweden found an increased relative risk of upper respiratory and autoimmune diseases in the long-term period. **Conclusion.** The ambiguity in assessing the long-term results of tonsillectomy performed in childhood indicates the need for strict selection of children for surgical treatment, taking into account all the risks in the early and late postoperative period.

Key words: chronic tonsillitis, recurrent tonsillitis, tonsillectomy in children, long-term results, quality of life.

For reference: Boiko NV, Stagnieva IV, Kim AS, Gukasyan EL, Zatulivetrova DO, Stateshnaya DA. Long-term impacts of tonsillectomy in children. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):93-99. DOI:10/20969/VSKM.2022.15(5).93-99.

Введение. Тонзиллэктомия, выполняемая как самостоятельное вмешательство, или вместе с аденотомией, является самой частой операцией в практике детской оториноларингологии и составляет более 15% всех хирургических вмешательств у детей младше 15 лет [1].

Отношение к этой операции с течением времени претерпевало многократные изменения. Так, в начале 20-го века на фоне подъема заболеваемости острой ревматической лихорадкой, многие дети были подвергнуты тонзиллэктомии только лишь потому, что другие члены семьи страдали стрептококковыми заболеваниями [2]. Конец 20-го века ознаменовался бурным развитием иммунологии и отношение к показаниям к тонзиллэктомии изменилось на противоположное: появилось «органосберегающее» направление в лечении хронического тонзиллита, особенно популярное в нашей стране, основанное на опасении, что данная операция, проведенная в детском возрасте, невосполнимо нарушит становление иммунной системы. Как следствие этой новой тактики был отмечен значительный рост частоты паратонзиллярных абсцессов [3, 4, 5] и других тонзиллогенных осложнений у детей, которые ранее встречались в детском возрасте крайне редко.

На сегодняшний день получены данные о необратимых изменениях, происходящих в небных миндалинах при хроническом тонзиллите: увеличение апоптоза на фоне снижения показателей клеточной пролиферации лимфоидной ткани ведет к развитию рубцового процесса, что свидетельствует о снижении иммунокомпетентной функции небных миндалин при хроническом воспалении, а обнаруженная способность патогенной микрофлоры не только вегетировать в лакунах, но и размножаться в сосудах небных миндалин ставит под вопрос их барьерную функцию [6, 7].

Несмотря на обилие исследований, проводимых во всем мире, проблема хронического тонзиллита далека от разрешений, анализ данных литературы выявляет множество пробелов в наших представлениях об этиопатогенезе хронического тонзиллита, показаниях и последствиях тонзиллэктомии, что указывает на необходимость пересмотра существующих национальных реко-

мендаций [8]. К такому же выводу пришли авторы когортного исследования, проведенного в Великобритании в 2008-2019 годах [9].

Цель исследования: обобщить имеющиеся исследования отдаленных последствий тонзиллэктомии у детей.

Материал и методы. Проведен поиск по базам данных SCOPUS, Science Direct, MEDLINE, COCHRANE, РИНЦ по ключевым словам: хронический тонзиллит, рецидивирующий тонзиллит, тонзиллэктомия у детей, отдаленные результаты, качество жизни, иммунная система. Для рассмотрения произведен отбор мета-анализов, систематических обзоров, когортных, проспективных и контролируемых исследований за период с 2002 по 2021 год.

Результаты и их обсуждение. Самым дискуссионным вопросом на сегодняшний день остается влияние тонзиллэктомии в детском возрасте на иммунную систему.

М.А. Bitar et al. [10] провели мета-анализ 35 работ, опубликованных с 1971 по 2014 годы, включающих результаты лечения 1997 пациентов. Только в 4 публикациях (11,4%), охватывающих 406 детей (20,3%), отмечено негативное действие тонзиллэктомии на иммунную систему, касающееся, в основном, гуморального иммунитета. Авторы провели собственный статистический анализ показателей гуморального и клеточного иммунитета, приведенных в отобранных работах (содержание общего и специфического иммуноглобулинов А и G в сыворотке крови, секреторного IgA, показатели клеточного иммунитета) и не выявили доказательств клинически значимого влияния тонзиллэктомии на иммунную систему в отдаленном периоде. Отмечено отсутствие изменений клеточного иммунитета как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде.

Целью проспективного, контролируемого исследования I. Kaugusuz et al. [11] было сравнение иммунологического статуса 20 детей от 5 до 9 лет в предоперационном периоде, спустя 1 и 54 месяца после проведенной тонзиллэктомии. Контрольную группу составили 20 здоровых детей того же возраста, не подвергавшихся хирургическим вмешательствам на лимфокольце глотки. Исследуя показатели гуморального (IgG, IgA, IgM, C3 and

C4) и клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD25+ and CD16++56+), авторы отметили статистически достоверное снижение фактора C3 комплемента в течение первого месяца после операции по сравнению с предоперационными значениями и контрольной группой. Показатели клеточного иммунитета через 54 месяца после тонзиллэктомии изменились разнонаправленно: значения IgG, IgA, IgM, C3 и C4 были повышены, а значения CD16++56+ и CD25+ - понижены по сравнению с ранним послеоперационным периодом ($P < 0.05$), но достоверных отличий от значений контрольной группы в отделенном периоде не выявлено ($P > 0.05$). Авторы делают вывод, что тонзиллэктомия не оказала значимого влияния на иммунную систему пациентов ни в раннем, ни в отдаленном послеоперационном периоде. Аналогичные результаты были получены при исследовании содержания провоспалительных цитокинов в слюне детей с хроническим тонзиллитом: в предоперационном и раннем послеоперационном периоде отмечено повышение их концентрации по сравнению с контрольной группой, но уже через месяц эти различия становились недостоверными [12, 13].

Динамика иммунологических показателей изучена в когортном исследовании 40 детей младше 3 лет, подвергнутых тонзиллэктомии/аденотонзиллэктомии по поводу синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [14]. Показатели гуморального и клеточного иммунитета оценивали перед операцией, через 1 и 3 месяца после вмешательства, учитывали частоту респираторных заболеваний в период наблюдения. В течение первого месяца послеоперационного периода было отмечено снижение содержания в крови иммуноглобулина А (IgA) ($P < 0.05$), но его значения оставались в пределах референтного интервала. Через 3 месяца после операции отклонений от предоперационных уровней изучаемых показателей (IgA, IgG, IgM, C3, C4, CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD19+, CD56+, CD3+CD4- CD8-, а также CD3+CD4+CD8+ Т клеток) выявлено не было. Ни одного эпизода респираторного заболевания в наблюдаемой группе в течение 3 месяцев после операции также не отмечено.

Изучая влияние тонзиллэктомии на течение аллергии у детей, U. Funakoshi et al. [15] не выявили прямого влияния хирургического вмешательства на механизмы формирования аллергических реакций, но отметили, что уменьшение числа инфекционных заболеваний ослабляет выраженность симптомов аллергических заболеваний дыхательных путей.

Приведенные выше исследования свидетельствуют об отсутствии клинического и иммунологического подтверждения негативного влияния тонзиллэктомии у детей на иммунную систему.

Следует, однако, отметить наличие альтернативной точки зрения на отдаленное влияние тонзиллэктомии на состояние иммунного ответа, которое представляет популяционное когортное исследование, проведенное в Дании в период с 1977 по 1999 год [16]. В исследование включены данные 1189061 ребенка, из которых 17460 подвергнуты

аденотомии, 11830 – тонзиллэктомии и 31377 – аденотонзиллэктомии; 1157684 ребенка составили контрольную группу. Статистический анализ, учитывающий данные, по крайней мере, первых 10 лет после операции при максимальном периоде наблюдения 30 лет, показал, что аденотомия и тонзиллэктомия вызывают 2-3 кратное увеличение относительного риска заболеваний верхних дыхательных путей. Увеличение риска инфекционных и аллергических заболеваний выражено в меньшей степени: относительный риск инфекционных заболеваний возрастает на 17%, что соответствует увеличению абсолютного риска на 2,14%, поскольку эти заболевания в популяции встречаются относительно часто (12%). Напротив, долгосрочные риски состояний, на лечение которых эти операции направлены, часто существенно не различались. Авторы признают, что хотя в анализе использовались строгие меры контроля искажений, возможно, эти эффекты нельзя было полностью учесть и делают вывод о важности учета долгосрочных рисков при принятии решения о выполнении хирургических вмешательств на лимфокольце глотки у детей.

В доступной нам литературе имеется несколько работ, изучающих изменения качества жизни детей после проведенной тонзиллэктомии. Большинство авторов отмечают положительный эффект операции [17, 18, 19]. Так, I. Schwentner et al. [19], используя шкалу GCBI (Glasgow Children's Benefit Inventory), традиционно применяемую в педиатрии для оценки качества жизни после хирургических вмешательств [20], ретроспективно оценили отдаленные результаты тонзиллэктомии, выполненной 447 детям с хроническим тонзиллитом в период с 1996 по 2005 год. Средний возраст на момент операции составил $8,7 \pm 5$ лет, возраст послеоперационного анкетирования – $12,1 \pm 4,7$ лет, временной интервал после операции – $3,4 \pm 2,2$ года. 85% родителей отметили не только значительное улучшение показателей физического здоровья детей, но и улучшение их эмоционального и психологического статуса, а также успешности в учебе.

К.М. Konieczny et al. [21] в продольном обсервационном исследовании длительностью 5 лет, использовали опросник T-14 [22] для оценки качества жизни детей с хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии и аденотонзиллэктомии. Послеоперационные результаты оценивали через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года и 5 лет. Полные данные получены от родителей 46 детей. Результаты достоверно доказали пользу проведенных вмешательств для здоровья детей.

Доказательства несомненного улучшения качества жизни получены и при анализе ближайших и отдаленных результатов после аденотонзиллэктомии у детей с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [23, 24].

Анализ результатов тонзиллэктомии по данным литературы существенно затруднен отсутствием единой терминологии по воспалительным заболеваниям глотки. Так, в зарубежной литературе термин «хронический тонзиллит» нередко

отождествляют с понятием «рецидивирующий тонзиллит» [25]. В связи с этим, мы включили в свой обзор работы, которые анализируют частоту назначения антибактериальной терапии детям, перенесшим тонзиллэктомию, учитывая, что острый тонзиллофарингит занимает одно из первых мест в педиатрической практике по числу случаев назначения антибиотиков [26]. В когортном исследовании, выполненном в 2015-2020 годах [27], при анализе историй болезни 1538 детей, перенесших тонзиллэктомию, было установлено достоверное снижение потребности в антибиотикотерапии: до операции частота курсового приема составляла в среднем $3,4 \pm 0,1$ курсов в течение года, а в первый год после операции она уменьшилась до $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,001$), причем это уменьшение не зависело от показаний, по которым была выполнена тонзиллэктомию.

Обсуждая отдаленные результаты тонзиллэктомии у детей, нельзя не упомянуть о синдроме Маршалла [28], описанным в 1987 году как симптомокомплекс периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и лимфоаденита. Акроним PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) был введен двумя годами позже [29 Marshall]. Этиология данного заболевания остается неизвестной [30, 31, 32], так же, как и других заболеваний, включенных в группу аутовоспалительных [33]. Диагностические критерии PFAPA-синдрома, сформулированные К. Т. Thomas et al. [34], сохраняют свою актуальность и по настоящее время [31]: начало периодических эпизодов лихорадки в раннем возрасте (младше 5 лет), при отсутствии признаков инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, с наличием как минимум одного из симптомов: афтозный стоматит, шейный лимфоаденит, фарингит. Между приступами лихорадки симптомы заболевания отсутствуют, рост и развитие ребенка не нарушается, циклическая нейтропения исключена. Единственным эффективным способом лечения данной патологии для получения стойких отдаленных результатов является тонзиллэктомию, что подтверждено как наблюдательными [35, 36, 32], так и рандомизированными контролируемые исследованиями [37, 38, 31].

U. Lantto et al [30] изучили отдаленные результаты тонзиллэктомии, проведенной 3852 детям в период с 1990 по 2007 годы, спустя не менее 10 лет от момента операции. Авторы отметили, что в 53% дети полностью соответствовали критериям PFAPA-синдрома, в 15% все клинические проявления были идентичными PFAPA-синдрому, но заболевание дебютировало позже 5-летнего возраста, в остальных случаях дети болели рецидивирующим тонзиллитом. У всех детей, независимо от первичных проявлений заболевания, отмечена высокая эффективность тонзиллэктомии и отличные отдаленные результаты.

На сегодняшний день тонзиллэктомию признали самым эффективным методом лечения педиатрических аутоиммунных нейropsychиатрических

расстройств, ассоциированных со стрептококком (PANDAS) [39].

Таким образом, большинство исследователей, оценивающих разные аспекты влияния тонзиллэктомии на организм ребенка, отмечают высокую эффективность и положительные отдаленные результаты данной операции. Тем не менее, существуют сообщения, высказывающие альтернативное мнение.

Так, авторы когортного исследования, проведенного в 1997-2012 годах в Швеции, пришли к выводу, что тонзиллэктомию увеличивает риск развития аутоиммунных заболеваний [40]. Из 179875 пациентов, перенесших тонзиллэктомию, у 5357 в отдаленном периоде были диагностированы аутоиммунные заболевания (поражения щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта, ревматические заболевания, диабет 1 типа), что превышает средние показатели в популяции при стандартизованном уровне распространенности 1,34 (95% CI 1,30-1,37), причем риск их развития был выше при выполнении операции в детском возрасте. К аналогичному выводу пришли авторы ретроспективного контролируемого исследования, изучающего повышения риска развития рассеянного склероза после тонзиллэктомии [41], причем этот риск реализуется независимо от возраста, в котором была выполнена операция. M. Sawahata et al. [42] провели мультивариационный анализ историй болезни 222 пациентов с саркоидозом, наблюдаемых в период с 1984 по 2021 годы. Авторы выявили наличие корреляционной связи между развитием саркоидоза и тонзиллэктомией и аппендэктомией, более выраженной у женщин. Корреляции с другими видами хирургических вмешательств не отмечено.

Данные ретроспективного когортного исследования трехлетнего периода после тонзиллэктомии у 202 детей выявили значительное повышение риска развития у них хронического риносинусита по сравнению с контрольной группой, состоящей из 2020 детей того же возрастного и гендерного состава [43].

Таким образом, отдаленные результаты тонзиллэктомии неоднозначны. Единые критерии отбора больных для выполнения этого хирургического вмешательства отсутствуют [44, 45]. Многие авторы высказывают мнение, что нередко тонзиллэктомию в детском возрасте выполняется без достаточно обоснованных показаний [8, 46]. В данном обзоре мы не рассматривали хирургические риски, связанные с выполнением тонзиллэктомии, которые также необходимо принимать во внимание при решении вопроса о тактике лечения больного. Все это требует от клиницистов индивидуального, взвешенного подхода при отборе детей на хирургическое вмешательство на лимфокольце глотки.

Заключение. Неоднозначность оценки отдаленных результатов тонзиллэктомии, проведенной в детском возрасте, указывает на необходимость строгого отбора детей на хирургическое лечение с учетом всех рисков в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии 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. Chinnadurai S, Jordan AK, Sathe NA, et al. Tonsillectomy for obstructive sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2017; 139(2): e20163491. DOI:10.1542/peds.2016-3491
2. Wetmore RF. Surgical management of the tonsillectomy and adenoidectomy patient. *World J Otorhinolar Head Neck Surg*. 2017; 3(3): 176-182. DOI:10.1016/j.wjorl.2017.01.001
3. Шабалдина Е.В., Ахтымов Д.Р., Гривцова С.В., и др. Эффективность растительного лекарственного препарата в лечении и иммунореабилитации детей раннего и дошкольного возраста с повторяющимися острыми назофарингитами // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 5. – С. 57-67. [Shabdaldina EV, Akhtyamov DR, Gritsova SV, et al. Effektivnost' rastitel'nogo lekarstvennogo preparata v lechenii i immunoreabilitatsii dete rannego i doshkol'nogo vozrasta s povtoryayushchimisya ostrymi nazofaringitami [Efficacy of herbal medicine in the treatment and immunorehabilitation of preschool children with recurrent acute nasopharyngitis]. *Voprosy prakticheskoy peliatrii* [Issues of practical pediatrics]. 2020; 15(5): 57-67. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-57-66
4. Ким А.С., Бойко Н.В., Стагниева И.В., Панченко С.Н. Малые слюнные железы в паратонзиллярном пространстве у детей // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86. - № 1. – С. 41-45. [Kim AS, Boyko NV, Stagnieva IV, Panchenko SN. Malye slyunnye zhelezy v paratonzillyarnom prostranstve u detei [Small salivary glands in the paratonsillar space in children]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2021; 86(1): 41-45. (In Russ.)]. DOI:10.17116/otorino20218601141
5. Douglas CM, Altmyer U, Cottom L, et al. A 20-year observational cohort of a 5 million patient population - Tonsillectomy rates in the context of two national policy changes. *Clin Otolaryngol*. 2019; 44(1): 7-13. DOI:10.1111/coa.13233
6. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Дубовая Т.К., Ермолаев А.Г. Гистологический анализ состояния небным миндалин при хроническом тонзиллите // Медицинский совет. – 2019. – № 20. – С. 68-71. [Pal'chun VT, Gurov AV, Dubovaya TK, Ermolaev AG. Gistologicheskii analiz sostoyaniya nebnym mindalin pri khronicheskom tonzillite [Histological exam of the palatine tonsils in chronic tonsillitis]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2019; (20): 68-71. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-20-68-71
7. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., и др. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита // Медицинский совет. – 2020. - № 16. – С. 150-159. [Pal'chun VT, Kriukov AI, Gurov AV, et al. Morfofunktsional'noe sostoyanie nebnikh mindalin pri razlichnykh formakh khronicheskogo tonzillita [Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2020; (16): 150-159. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-16-150-159
8. Cooper CM, Checketts JX, Brame L, et al. An analysis of the literature addressing tonsillectomy knowledge gaps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018; 115: 89-93. DOI:10.1016/j.ijporl.2018.09.027
9. Keltie K, Donne A, Daniel M, et al. Paediatric tonsillectomy in England: A cohort study of clinical practice and outcomes using Hospital Episode Statistics data (2008-2019). *Clinical Otolaryngology*. 2021;46:552-561. DOI:10.1111/coa.13707
10. Bitar MA, Dowli A, Mourad M. The effect of tonsillectomy on the immune system: A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(8):1184-1191. DOI:10.1016/j.ijporl.2015.05.016
11. Kaygusuz I, Alpay HC, Goderkmerdan A, et al. Evaluation of long-term impacts of tonsillectomy on immune functions of children: A follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009. 73(3):445-449. DOI:10.1016/j.ijporl.2008.11.014
12. Бойко Н.В., Бачурина А.С., Оксенюк О.С., Колмакова Т.С. Лечение послеоперационного воспаления после тонзилэктомии у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. - № 1. – С. 93-97. [Boiko NV, Bachurina AS, Oksenyuk OS, Kolmakova TS. Lechenie posleoperatsionnogo vospaleniya posle tonzillektomii u detei [Postoperative inflammation treatment after tonsillectomy in children]. *Pediatrics - Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]. 2016; 95(1): 93-97. (In Russ.)]. DOI:10.24110/0031-403X-2018-97-4-168-172
13. Бойко Н.В., Ким А.С., Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Содержание провоспалительных цитокинов в слюне детей с хроническим тонзиллитом // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. - № 3. – С. 26-31. [Boiko NV, Stagnieva IV, Kim AS, Simbirtsev AS. Soderzhanie provospalitel'nykh tsitokinov v slyune detei s khronicheskim tonzillitom [Proinflammatory cytokine content in the saliva of children suffering from chronic tonsillitis]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2019; 84(3): 26-31. (In Russ.)]. DOI:10.17116/otorino20198403126
14. Yan Y, Song Y, Liu Y, et al. Short- and long-term impacts of adenoidectomy with/without tonsillectomy on immune function of young children <3 years of age. A cohort study. *Medicine*. 2019; 98(19): e15530. DOI:10.1097/MD.00000000000015530
15. Funakoshi U, Jonekura S, Iinuma T, et al. The influence of tonsillectomy on allergic diseases in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021; 140: 110503. DOI:10/1016/j.ijporl.2020.110503
16. Byars SG, Stearns SC, Boomsma JJ. Association of Long-term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2018; 144(7): 294-603. DOI:10.1001/jamaoto.2018.0614
17. Ovesen T, Kamarauskas A, Hlidarsdottir T, et al. Good long-term results after tonsillectomy in ear, nose

- and throat practice. *Dan Med J.* 2013; 60(5): e4637. PMID: 23673266
18. Nakso-Koivisto J, Blomgren K, Roine RP, et al. Impact of tonsillectomy on health-related quality of life and health-care costs in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78: 1508-1512. DOI:10.1016/j.ijporl.2014.06.021
 19. Schwentner I, Schmutzhard J, Schwentner C, et al. The impact of adenotonsillectomy on children's quality of life. *Clin Otolaryngol.* 2008; 33(1): 56-59. DOI:10.1111/j.1749-4486.2007.01578.x
 20. Kubba H, Swan IR, Gatehouse S. The Glasgow Children's Benefit Inventory: a new instrument for assessing health-related benefit after an intervention. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2004; 113(12): 980-986. DOI:10.1177/000348940411301208
 21. Konieczny KM, Pitts-Tucker TN, Biggs TC, Pringle MB. A five-year follow-up observational study of the T-14 paediatric throat disorders outcome measure in tonsillectomy and adenotonsillectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019; 101(1): 40-43. DOI:10.1308/rcsann.2018.0133
 22. Hopkins C, Fairley J, Yung M, et al. The 14-item Paediatric Throat Disorders Outcome Test: a valid, sensitive, reliable, parent-reported outcome measure for paediatric throat disorders. *J Laryngol Otol.* 2010; 124(3): 306-314. DOI:10.1017/S0022215109992386
 23. Lee C-H, Kang K-T, Weng W-C, et al. Quality of life after adenotonsillectomy for children with sleep-disordered breathing: A linear mixed model analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78: 1374-1380. DOI:10.1016/j.ijporl.2014.05.038
 24. Todd CA, Bareiss AK, Mc Coul ED, et al. Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea and Quality of Life: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 157(5): 767-773. DOI:10.1177/0194599817717480
 25. Косяков С.Я., Анготоева И.Б., Поляков Д.П., Мулдашева А.А. Противоречивые аспекты современных представлений о проблеме хронического тонзилита // *Consilium Medicum.* – 2016. – Т. 18. – № 11. – С. 55–58. [Kosyakov SYa, Angotoeva IB, Polyakov DP, Muldasheva AA. Protivorechivye aspekty sovremennykh predstavlenii o probleme khronicheskogo tonzilita [Controversial aspects of modern ideas about the problem of chronic tonsillitis]. *Consilium Medicum.* [Consilium Medicum]. 2016; 18(11): 55–58. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.55-58.
 26. Бойко Н.В., Летифов Г.М., Ким А.С., Стагниева И.В. Оценка эффективности лечения острого тонзиллофарингита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2018. – Т. 97. – № 4. – С. 168-172. [Boyko NV, Letifov GM, Kim AS, Stagnieva IV. Otsenka effektivnosti lecheniya ostrogo tonzillofaringita pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh u detei [Evaluation of efficacy of treatment of acute tonsillopharyngitis associated with acute respiratory viral infections in children]. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]. 2018; 97(4): 168-172. (In Russ.)]. DOI:10.24110/0031-403x-2018-97-4-168-172
 27. Clark ST, Johnston J, Biswas K, et al. Effect of tonsillectomy on antibiotic prescribing in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 138: 110338. DOI:10.1016/j.ijporl.2020.110338
 28. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987; 110(1): 43-46. DOI:10.1016/s0022-3476(87)80285-8
 29. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8(9): 658-659. DOI:10.1097/00006454-198909000-00026
 30. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy. *J Pediatr.* 2016; 179: 172-177. e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2016.08.097
 31. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, et al. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, 12(12): CD008669. DOI: 10.1002/14651858.CD008669.pub3
 32. Aktas O, Aytuluk HG, Caliskan SK, et al. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019; 85(1): 78-82. DOI:10.1016/j.bjorl.2017.10.012
 33. Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога // *Современная ревматология.* – 2015. – № 1. – С. 48–54. [Shcherbina AYu. Autovospalitel'nye zabolevaniya – vzglyad immunologa [Autoinflammatory diseases: An immunologist's view]. *Sovremennaya Revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2015; (1): 48–54. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-48-54
 34. Thomas KT, Feder H M Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999; 135(1): 15-21. DOI:10.1016/s0022-3476(99)70321-5
 35. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child.* 2002; 86(6): 434-435. DOI:10.1136/adc.86.6.434
 36. Berlucchi M, Meini A, Plebani A, et al. Update on treatment of marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 112(4): 365-369. DOI:10.1177/000348940311200412
 37. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007; 151(3): 289-92. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.03.015
 38. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr.* 2009; 155(2): 250-253. DOI:10.1016/j.jpeds.2009.02.038
 39. Prasad N, Johng S, Powel D, et al. Role of tonsillectomy and adenoidectomy in parental satisfaction of treatments for PANDAS. *Am J Otolaryngol.* 2021; 42(4): 102963. DOI:10.1016/j.amjoto.2021.102963
 40. Jianguang Ji, Sundquist J, Sundquist K. Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: A national cohort study. *J Autoimmun.* 2016; 72: 1-7. DOI:10.1016/j.jaut.2016.06.007
 41. Jakimovski D, Ahmed MK, Vaughn CB, et al. Tonsillectomy in multiple sclerosis patients: Retrospective, case-controlled, exploratory study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 42: 102131. DOI:10.1016/j.msard.2020.102131

42. Sawahata M, Nakamura Y, Sugiyama Y. Appendectomy, tonsillectomy, and risk for sarcoidosis – A hospital-based case-control study in Japan. *Respir Investig*. 2017; 55(3): 196-202. DOI:10.1016/j.resinv.2016.12.004
43. Chung S-D, Lin H-C, Wu C-S, et al. A tonsillectomy increased the risk of chronic rhinosinusitis among children: A three-year follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 91: 82-85. DOI:10.1016/j.ijporl.2016.09.038
44. Бойко Н.В., Ким А.С., Стагниева И.В. и др. Значение показателей антистрептолизина О при определении показаний к тонзиллэктомии у детей // Вестник оторинолар. – 2018. – Т. 83. - № 4. - 73-77. [Boiko NV., Kim AS, Stagnieva IV, et al. Znachenie pokazatelei antistreptolizina O pri opredelenii pokazanii k tonzillektomii u detei [The significance of antistreptolysin O characteristics for the determination of indications for tonsillectomy in the children]. *Vestnik Otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology]*. 2018; 83(4): 73-77. (In Russ.)). DOI:10.17116/otorino201883473
45. Sumilo D, Nichols L, Ryan R, Marshall T. Incidence of indications for tonsillectomy and frequency of evidence-based surgery: a 12- year retrospective cohort study of primary care electronic records. *Br J Gen Pract*. 2019; 69(678): 33-41. DOI:10.3399/bjgp18X699833
46. Mandavia R, Schilder AGM, Dimitriadis PA, Mossialos E. Addressing the challenges in tonsillectomy research to inform health care policy: a review. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2017; 143(9): 943–947. DOI:10.1001/jamaoto.2017.0964

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ КАК КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ

КАДЫРОВ ЗИЁРАТШО АБДУЛЛОЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1108-8138, профессор, докт. мед. наук, зав. кафедрой эндоскопической урологии ФПКМР МИ РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, тел.: +79257439822, e-mail: zieratsho@yandex.ru

ФАНИЕВ МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7323-3126, докт. мед. наук, доцент кафедры эндоскопической урологии ФПКМР МИ РУДН, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, тел.: +7-988-246-55-14, e-mail: faniev.mv@gmail.com

ПРОКОПЬЕВ ЯРОСЛАВ ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4345-127X канд. мед. наук, доцент кафедры урологии и нефрологии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 420012, Россия, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштари, д. 11, e-mail: androhelp@rambler.ru

ФАУСТОВА КАРИНА ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8702-0159, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 420012, Россия, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштари, д. 11, тел.: +7-918-960-86-68, e-mail: faustova_rina@mail.ru

СЕВРЮКОВ ФЁДОР АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5120-2620, профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, 603950, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, e-mail: fedor_sevryukov@mail.ru

ВОДОЛАЖСКИЙ ДМИТРИЙ ИГОРЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1114-8732, Scopus Author ID: 6506507156, Web of Science Researcher ID: AAF-7800-2020 канд. биол. наук, руководитель лаборатории клеточных технологий ЦНИЛ медицинской академии имени С.И.Георгиевского при КФУ имени В.И.Вернадского, 295006, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, тел.: +7-989-611-09-10, e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

КРУПИН ВАЛЕНТИН НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4887-4888, заведующий кафедрой урологии им. Е.В.Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, e-mail: vn.krupin@mail.ru

Реферат. Введение. Динамика показателей рождаемости и смертности за последние 25 лет определяет негативную демографическую ситуацию в Российской Федерации. Ключевым фактором, влияющим на увеличение рождаемости, является репродуктивное здоровье населения. Низкий уровень последнего во многом обусловлен не только социально-экономическими факторами, но и медико-биологическими. **Цель.** Крайне важно достичь сохранения репродуктивного здоровья мужчин и женщин посредством совершенствования мер превентивной диагностики заболеланий и состояний, способных привести к бесплодию, а также расширения методов лечения при уже выявленной инфертильности. **Материалы и методы исследования.** Аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций по методам решения проблемы. **Результаты и их обсуждение.** Учитывая неутешительные показатели естественного прироста на территории России, в последние десятилетия было принято в реализацию и успешно проведено большое количество федеральных программ, направленных на стабилизацию демографической ситуации и выход страны из кризиса рождаемости, что привело к некоторому подъему статистических показателей из отрицательных значений до небольших положительных. Однако, данных мер оказалось недостаточно для окончательного решения проблемы. Причина тому — большое количество социальных и медицинских факторов, влияющих на репродуктивное здоровье населения и способных привести к формированию суб- и инфертильности. Наравне с этим, значительный вклад в борьбу с бесплодием вносит использование вспомогательных репродуктивных технологий, а именно, процедуры экстракорпорального оплодотворения. Но следует сказать, что однозначного отношения к данному методу лечения инфертильности у клиницистов и исследователей мира на сегодняшний день нет. Это объяснимо большим числом различных эффектов процедуры экстракорпорального оплодотворения, как положительных, так и отрицательных; недостатком информации и изученности некоторых аспектов в этой области, в частности, влияния экстракорпорального оплодотворения на здоровье ребенка, рожденного благодаря его использованию. Таким образом, вопрос подъема уровня рождаемости в России и сохранения репродуктивного здоровья ее граждан остается открытым. **Заключение.** Одним из путей решения обозначенной проблемы может быть создание центров репродуктивного здоровья, предоставляющих населению узкопрофильную диагностику и помощь специалистов, реализующих программы профилактики репродуктивных нарушений. Также, учитывая, что один из аспектов неполноценной диагностики и лечения бесплодия - нехватка узкопрофильных специалистов, крайне необходимо внедрение путей повышения квалификации врачей-репродуктологов, а также расширение программ по их обучению и подготовке. Обратив внимание на перечисленные проблемы важно не только на клиническом уровне — наравне с практической частью необходимо постепенное внедрение актуальных теоретических источников информации о принципах доказательной медицины в сфере репродукции — клинических рекомендаций, пособий для врачей.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, центры мужского и женского здоровья, бесплодие, рождаемость, смертность, естественный прирост.

Для ссылки: Кадыров З.А., Фаниев М.В., и др. Прокопьев Я.В. Репродуктивное здоровье населения России как ключевой фактор демографической динамики // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. – С.100-106. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).100-106.

REPRODUCTIVE HEALTH OF THE RUSSIAN POPULATION AS A KEY FACTOR OF DEMOGRAPHIC DYNAMICS

KADYROV ZIYORATSHO A., ORCID ID: 0000-0002-1108-8138, professor, Doctor of Medical Sciences, head of the Department of Endoscopic Urology, Department of Continuing Education for Medical Professionals at the

Medical Institute of the Russian University of the People's Friendship, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya st. 6, tel: +7-925-743-98-22, e-mail: zieratsho@yandex.ru

FANIEV MIKHAIL V., ORCID ID: 0000-0002-7323-3126, Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Department of Endoscopic Urology, Department of Continuing Education for Medical Professionals at the Medical Institute of the Russian University of the People's Friendship, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya, st. 6, phone: +7-988-246-55-14, e-mail: faniev.mv@gmail.com

PROKOPIEV YAROSLAV V., ORCID ID: 0000-0002-4345-127X, C. Med. Sci., associate professor of the Department of Urology and Nephrology, Kazan State Medical Academy - branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 420012, Russia, Privolzhsky Federal District, Republic of Tatarstan, Kazan, Mushtari st. 11, e-mail: androhhelp@rambler.ru

FAUSTOVA KARINA V., ORCID ID: 0000-0001-8702-0159, clinical resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy - branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 420012, Russia, Privolzhsky Federal District, Republic of Tatarstan, Kazan, Mushtari st. 11.

SEVRYUKOV FYODOR A., ORCID ID: 0000-0001-5120-2620, professor of the Department of Urology, Volga Medical Research University, 603950, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1, e-mail: fedor_sevryukov@mail.ru

VODOLAZHSKY DMITRY I., ORCID ID: 0000-0003-1114-8732, Scopus Author ID: 6506507156, Web of Science Researcher ID: AAF-7800-2020, C. Bio. Sci., head of the Laboratory of Cellular Technologies, Central Scientific Research Laboratory of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky at the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, 295006, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7, e-mail - dvodolazhsky@gmail.com

KRUPIN VALENTIN N., ORCID ID: 0000-0002-4887-4888, head of the Department of Urology, Volga Medical Research University, 603950, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1, e-mail: vn.krupin@mail.ru

Abstract. Introduction. The trends in birth and death rates over the last 25 years determine the negative demographic picture in the Russian Federation. The key factor influencing the birth rate increase is the reproductive health of the population. The low level is largely due not only to socio-economic factors, but also due to medical and biological factors. **Aim.** In order to preserve men and women reproductive health, it is extremely important to improve ways of preventive diagnosis of diseases and conditions that can lead to infertility, as well as to expand the methods of treatment in case when infertility is already identified. **Material and methods.** The analytical research of Russian and foreign publications to find mentioned problem solutions was conducted. **Results and discussion.** A large number of federal programs have been adopted and successfully carried out in recent decades because of the disappointing indicators of natural growth and also for overcoming the country's birth rate crisis. These measures have led to some rise in statistical indicators but not enough to solve the problem. Large number of both social and medical factors affecting the reproductive health of the population and leading to infertility. In vitro fertilization procedures bring a significant meaning in this fight against infertility. But the matter is that nowadays clinicians and researchers from all over the world do not have an unambiguous attitude to this method. The reason is the large number of both positive and negative effects of the in vitro fertilization procedure, as well as the lack of information and study in this area. The question of raising the birth rate in Russia and preserving the reproductive health of its citizens remains open. **Conclusion.** One of the possible ways to solve this problem could be the creation of reproductive health centers that provide the population with narrow-profile diagnostics and qualified assistance from specialists, as well as implementing programs for the prevention of reproductive disorders in men and women. Lack of highly specialized doctors in this sphere is also the reason of inadequate diagnosis and treatment of infertility, it is necessary to expand programs for their education and training. It is also important to ensure access of relevant theoretical sources of information about the evidence-based medicine principles in reproduction - clinical recommendations, manuals for doctors.

Key words: reproductive health, male and female health centers, infertility, fertility, mortality, natural growth.

For reference: Kadyrov ZA, Faniev MV, Prokopiev YV, Faustova KV, Sevryukov FA, Vodolazhsky DI, Krupin VN. Reproductive health of the Russian population as a key factor of demographic dynamics // The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022. 15(5):100-106. **DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(5). 100-106.

Введение. На современном этапе демографическая ситуация в Российской Федерации является следствием социально-экономических явлений и изменений, происходивших на рубеже XX – XXI столетий. В настоящее время в репродуктивный возраст вступает население, рожденное в конце 90-х годов XX века – начале 2000 годов, в период, когда рождаемость имела очень низкие значения.

Рождаемость и смертность – это два основных параметра, формирующих естественный прирост или убыль населения. Динамика изменений этих показателей за последние 25 лет определяет негативный демографический прогноз [1].

По данным Федеральной службы государственной статистики [1], с 1995 по 2011 гг. показатель естественного прироста имел отрицательные значения. Однако период с 2011 по 2015 гг. пришелся на активную реализацию многих национальных проектов [2], главным из которых явилась Национальная

программа демографического развития России [3]: в 2012 году показатели рождаемости и смертности становятся равными, а в 2013 – 2015 гг. естественный прирост уже имеет положительное значение. Так, многие авторы рассматривают успешное осуществление федеральных проектов как основную и решающую меру в борьбе с низкой рождаемостью [4]. Несомненно, эти мероприятия помогли вывести естественный прирост из отрицательных значений и снять остроту проблемы, однако, согласно проанализированным нами данным, не способствовали закреплению положительных тенденций, поскольку положительный показатель не превысил 0,3%, что никак не смогло привести к выходу России из демографического кризиса. С 2016 по 2020 гг. возобновляется естественная убыль населения, которая продолжается по настоящее время [1] и определяет цель данного исследования – поиск путей решения проблемы демографического кризиса.

Материалы и методы исследования. Анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов о рождаемости, смертности, естественном приросте, а также прогностических данных относительно изменения демографической ситуации в России, предоставленных Федеральной службой государственной статистики (Росстат) [1].

Результаты и их обсуждение. В 2007 году Указом Президента РФ была утверждена Концепция демографической политики на период до 2025 года. С 2019 г. в Российской Федерации реализуется Национальный проект «Демография», составной частью которого является федеральный проект «Финансовая поддержка семей при рождении детей». На территории некоторых субъектов РФ проходит реализация ряда проектов по поддержанию и укреплению репродуктивного здоровья населения. Так, в 2016-2017 гг в Калужской и Воронежской областях была проведена пилотная программа «Мужское репродуктивное здоровье и активное социальное долголетие». Основная ее концепция – организация превентивных мер по защите здоровья мужской части населения [5].

Однако, несмотря на проводимые мероприятия и реализацию программ, в России по-прежнему сохраняется негативный прогноз по естественному приросту населения. Так, Федеральная служба государственной статистики приводит 3 варианта возможной демографической ситуации в стране, при каждом из которых значение естественного прироста остается отрицательным [1].

Рождаемость, наряду со смертностью, также является процессом, определяющим естественный прирост населения. Ключевой фактор, способствующий ее увеличению, – репродуктивное здоровье населения. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), репродуктивное здоровье — «...состояние полного физического, психического и социального благополучия, обеспечивающее возможность вести безопасную и эффективную половую жизнь в сочетании с воспроизведением потомства в сроки и количестве, которые определяются самим индивидуумом» [6]. Поэтому одним из приоритетных направлений для улучшения сложившейся демографической обстановки является укрепление и поддержание репродуктивного здоровья. Низкий уровень репродуктивного здоровья населения во многом обусловлен не только социально-экономическими факторами, но и медико-биологическими, включающими в себя широкий спектр причин, следствием которых является субфертильность, т.е. сниженная плодовитость и бесплодие – болезнь мужской или женской репродуктивной системы, определяемая как неспособность добиться беременности после регулярных незащищенных половых актов на протяжении 12 или более месяцев [7]. Эти два состояния могут быть:

результатом внешних причин – безответственное сексуальное поведение и, как следствие, рост заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), раннее начало половой жизни

ни – до наступления совершеннолетия (около 40% женщин), стресс, вредные привычки [8, 9, 10, 11];

следствием эндогенных процессов – врожденных пороков развития органов мочеполовой системы (более 24% случаев) и заболеваний детского возраста, на долю которых приходится около 60% случаев. В настоящее время число девушек-подростков, имеющих хронические соматические заболевания, составляет 75–86%; количество девочек, имеющих пороки развития половой системы, увеличилось в 10 раз по сравнению с прошлым столетием, у 10–15% диагностированы гинекологические заболевания, способные отрицательно повлиять на их фертильность в будущем [12, 13, 14, 15]. По данным Центра детской и подростковой андрологии г. Москвы, риск репродуктивных нарушений наблюдается у 21% мальчиков, а у 14% - высокий риск бесплодия [16]. В общей сложности около 50% юношей страдают заболеваниями, способными нарушить репродуктивную функцию.

Недостаточная диагностика и несвоевременное лечение заболеваний детского и подросткового возраста могут быть основой манифестации субфертильности и бесплодия у мужчин и женщин репродуктивного возраста и являются одной из основных причин бесплодия наравне с широким спектром других состояний [11]. Единой классификации причин бесплодия в настоящее время не существует. Таким образом, если распределить факторы инфертильности в зависимости от половой принадлежности пациента, то мужское бесплодие [17] обуславливают:

1. Врожденные заболевания и аномалии развития мужской репродуктивной системы – 7,8% (крипторхизм - встречается у 30% недоношенных и у 4% доношенных новорожденных, монокрихизм, наследственные синдромы – каждый год в РФ рождается около 500 человек с синдромом Клайнфельтера);
2. Варикоцеле – 15,6%;
3. Инфекции и хронические заболевания – 11,1% (ИППП, хронический простатит и т.д.);
4. Обструкция семявыносящих путей – 1,7%;
5. Эректильная дисфункция и эякуляторные нарушения – 5,9%;
6. Эндокринные причины – 8,9%;
7. Идиопатические причины – 31,1% [11, 18].

В структуре женского бесплодия [17, 19] выделяют:

1. Трубное и перитонеальное бесплодие (35-40%) – нарушение проходимости маточных труб, в сочетании или без спаечного процесса в малом тазу, возникающее после заболеваний, оперативных вмешательств, травм, которые нередко требуют проведения тубэктомии, значительно снижающей шансы на возникновение повторной беременности;
2. Эндокринное бесплодие (30-35%) – нарушение гаметогенеза и процесса овуляции при сбое гормональной регуляции репродуктивной системы;
3. Различные гинекологические заболевания и аномалии развития репродуктивной системы (20-22%) – патологии шейки матки, инфекции половых органов, эндометриоз и др.;

4. Иммунологическое (2%) – обуславливается специфическими изоантителами к спермиям;

5. Психогенное бесплодие (4-5%);

6. Бесплодие неясного генеза (5-7%) [17,19].

Следует отметить, что на сегодня соотношение тех или иных факторов, приводящих к бесплодию, сильно отличается в разных исследованиях. Однако при подробном изучении данных литературы были выделены следующие виды нарушений: расстройства овуляции (27%), патология спермы (25%), трубный фактор (22%), бесплодие невыясненного генеза (17%), эндометриоз (5%) и другие (4%) [20, 21]. В качестве одной из дополнительных причин следует рассматривать цервикальный фактор, в том числе стеноз шейки матки, который встречается в 5% случаев бесплодия [22].

Наравне с этим, авторы Falcone T. и Hurd W.W. в своем издании “Clinical Reproductive Medicine and Surgery” приводят причины бесплодия, распределенные на пять больших категорий, исходя из опыта наблюдения клиницистами за различными популяциями [23]:

1. Патология образования спермы – мужской фактор;
2. Патология образования зрелых ооцитов;
3. Патология женской репродуктивной системы;
4. Патология имплантации;
5. Иммунологические факторы.

Также, рабочей группой ВОЗ было проведено одно из самых обширных исследований, касающихся вопросов диагностики и лечения бесплодия [24]. Несмотря на различное состояние экономики в разных странах, полученные результаты демонстрируют удивительное сходство. В развитых странах в 37% случаев бесплодными оказались только женщины, в 8% - только мужчины, а в 35% - оба партнера. У 5% пар не удалось определить непосредственную причину бесплодия (бесплодие неясного генеза).

В соответствии с данными исследований, проводимыми Научным центром акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, на сегодняшний день страдают бесплодием 7-8 млн женщин и 3-4 млн мужчин. В России частота бесплодия в браке составляет 16%, и тенденция к снижению пока не наблюдается. Такая высокая частота инфертильности в популяции, по сути, превышает распространенность сахарного диабета обоих типов [25].

По данным ВОЗ, уровень бесплодия в стране выше 15% выходит за рамки медико-биологического аспекта и становится социально-демографической проблемой.

Зачастую для преодоления последней и реализации репродуктивной функции методом выбора становится применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [26]. Стоит отметить, что на первых этапах развития данной методики показанием к ее использованию был исключительно трубный фактор женского бесплодия, а в настоящее время врачами-репродукто-

логами по всему миру уже накоплен значительный клинический опыт в этой области, что позволило расширить список показаний к применению ЭКО – сейчас в него входят все виды бесплодного брака, имеющие большую вероятность деторождения с помощью ЭКО, чем при лечении другими методами или не поддающиеся другим методам лечения вообще. При отсутствии противопоказаний ЭКО может быть проведено по желанию супружеской пары, а также женщины, не состоящей в браке [27, 28].

Однако, несмотря на то, что методика ЭКО используется врачами-репродуктологами на протяжении более 30-ти лет и с ее помощью появилось свыше 5 миллионов детей по всему миру, её эффективность в России и мире составляет всего 25-40% [29], а частота повторных неудач имплантации – 15-20% [30].

Так, если провести корреляционный анализ между количеством проведенных циклов ВРТ и количеством детей, рожденных с их помощью, то можно сделать вывод, что при достаточно высоком уровне ежегодно выполняемых циклов, их успех не так уж велик [22]. К примеру, в 1995 году было проведено 3690 процедур ВРТ, но только 545 (т.е. примерно 15%) из них закончились рождением ребенка. Можно предположить, что низкая вероятность удачного исхода в первые годы внедрения ВРТ зависела от уровня накопленных знаний, квалификации специалистов. Так, в 2019 году после 165463 циклов ВРТ родилось 36008 детей, что составило примерно 22%. Процент успешных исходов данных методик растет, однако, результат по-прежнему оставляет желать лучшего, учитывая сильно возросший уровень развития медицины в настоящее время.

Наравне с этим, ряд авторов поднимает вопрос изучения состояния здоровья детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, ведь данные отечественных и зарубежных публикаций немногочисленны и противоречивы [31]. Таким образом, мировое научное сообщество на сегодняшний день не имеет однозначного мнения о положительных и отрицательных аспектах процедур ВРТ и, в частности, ЭКО, а проблема сохранения репродуктивного здоровья все еще требует поиска новых путей решения.

Инфертильность – состояние, которого можно избежать на превентивном уровне. Профилактическая направленность является приоритетным направлением в борьбе с мужским и женским бесплодием, она нацелена на сохранение репродуктивного здоровья населения до возникновения необходимости применения сложных высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Следует отметить, что на этапе лечения неполноценная и несвоевременная диагностика, как следствие недостаточного количества и уровня подготовки узкопрофильных специалистов [32] и учреждений – центров мужского и женского здоровья – приводит к развитию новых и усугублению имеющихся заболеваний [33, 34, 35]. Данные причины обуславливают возникновение субфертильности, бесплодия

и необходимости применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Также, рост количества центров здоровья позволяет обнаружить большее количество людей, страдающих бесплодием, тем самым имея влияние на статистику и выявляемость данной нозологии среди населения. Так, наблюдается положительная корреляционная зависимость между уровнем бесплодия и числом центров мужского и женского здоровья - общий рост инфертильности по стране в период с 1995 по 2019 г. соответствует возросшему числу узкопрофильных репродуктивных ЛПУ, что обусловлено развитием и совершенствованием диагностики инфертильности [36].

Заключение: На современном этапе демографическая ситуация в Российской Федерации имеет негативную динамику. С 1995 года в нашей стране наблюдается естественная убыль населения, которая продолжается по настоящее время. Процессом, определяющим естественный прирост населения, является рождаемость. основополагающим фактором, способствующим увеличению рождаемости, является репродуктивное здоровье населения. Субфертильность и бесплодие, выявляемые у взрослого населения, могут быть результатом воздействия как внешних причин, так и следствием эндогенных процессов. Одним из рациональных путей решения этой проблемы может быть создание и развитие уже существующих специализированных учреждений – центров женского и мужского репродуктивного здоровья. В настоящий момент подобные учреждения предоставляют населению квалифицированную помощь специалистов и узкопрофильную диагностику, реализуют программы обследования здоровья мужчин и женщин, прегравидарную подготовку и ведение беременности, осуществляют профилактику репродуктивных нарушений и модификацию влияния факторов риска. Вместе с тем, несмотря на уже имеющиеся достижения в этой области и реализацию программ по поддержанию и укреплению мужского и женского репродуктивного здоровья, многие вопросы, касающиеся данной темы, все еще остаются открытыми и требуют дальнейшего решения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

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 дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература/References.

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat)] [Federal State Statistics Service (Rosstat)] (In Russ.). <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

2. Ковыршина М.Н., Попов Н.В. Демографическое развитие России: проблемы и пути решения // Пробелы в российском законодательстве. – 2015. – вып. 1. – С.1-4. [Kovyrshina MN, Popov NV. Demograficheskoe razvitie Rossii: problemy i puti resheniya [Demographic development of Russia: problems and solutions] Probely v rossijskom zakonodatel'stve [Gaps in Russian legislation]. 2015; 1: 1-4. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/demograficheskoe-razvitie-rossii-problemy-i-puti-resheniya>
3. Паспорт Национальной программы демографического развития России. – 2006. – С.1-44. [Pasport Nacional'noj programmy demograficheskogo razvitiya Rossii [Passport of the National Program for the Demographic Development of Russia]. 2006. (In Russ.). <https://rg.ru/i/spec/ta-bl.pdf>
4. Клеева Л.П. Динамика естественного прироста населения Российской Федерации // Компетентность. – 2020. – вып. 4. – С. 46-51. [Kleeva LP. Dinamika estestvennogo prirosta naseleniya Rossijskoj Federacii [Dynamics of natural increase in the population of the Russian Federation] Kompetentnost' [Competence]. 2020; 4: 46-51. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-estestvennogo-prirosta-naseleniya-rossijskoj-federatsii>
5. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ - Мужское репродуктивное здоровье и активное социальное долголетие. Пилотная межрегиональная программа. – 2016. – С. 1-11. [НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ [Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after Lopatkin N.A. - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIRC" of the Ministry of Health of the Russian Federation], ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ [Federal State Budgetary Institution «State Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Muzhskoe reproduktivnoe zdorov'e i aktivnoe social'noe dolgoletie. Pilotnaya mezhhregional'naya programma [Male reproductive health and active social longevity. Pilot interregional program]. 2016; 1-11. (In Russ.).]
6. Роув П.Дж. и др. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. Пер. с англ. 4-е изд. // МедПресс. — 1997. — 91 с. [Rowe PJ et al. Rukovodstvo VOZ po standartizovannomu obsledovaniyu i diagnostike besplodnyh supruzheskih par. Per. s angl. 4-e izd. [WHO Guidelines for the standardized examination and diagnosis of infertile couples. Trans. From Eng. 4 edit.]. MedPress [MedPress]. 1997; 91 p. (In Russ.).]
7. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Международная классификация болезней, 11-й пересмотр (МКБ-11). – 2018 г. [Vsemirnaya organizaciya zdavooxraneniya (VOZ) [World Health Organization (WHO)]. Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej, 11-j peresmotr (МКБ-11) [International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)]. 2018; (In Russ.).]
8. Петров Ю.А., Кулина А.Д. Отношение студентов медицинского вуза к проблеме охраны репродуктивного здоровья // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2020. – Т. 16, вып. 2. – С. 22-31. [Petrov YuA, Kulina AD. Otnoshenie studentov medicinskogo vuza k probleme ohrany reproduktivnogo zdorov'ya [The attitude

- of medical students to the problem of reproductive health]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov* [Reproductive health of children and adolescents]. 2020; 16 (2): 22-31. (In Russ.). DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-22-31
9. Пахомова Ж.В. Уровень информированности студентов в вопросах охраны репродуктивного здоровья // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2011. – вып. 4. – С. 13-15. [Pahomova ZhV. Uroven' informirovannosti studentov v voprosah ohrany reproduktivnogo zdorov'ya [The level of students' awareness of reproductive health issues]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* [Health and Education in the 21st Century]. 2011; 4: 13-15. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-informirovannosti-studentov-v-voprosah-ohrany-reproduktivnogo-zdorov'ya>
 10. Обоскалова Т.А., Прохорова О.В. Репродуктивное поведение студентов медицинского вуза: реалии контрацептивного выбора // *Гинекология*. – 2018. – вып. 3. – С. 16-20. [Oboskalova TA, Prohorova OV. Reproductivnoe povedenie studentov medicinskogo vuza: realii kontratsheptivnogo vybora [Reproductive behavior of medical students: realities of contraceptive choice]. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2018; 3: 16-20. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.16-20
 11. Аполихин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2015. – № 4. – С. 4-14. [Apolihin OI, Moskaleva NG, Komarova VA. Sovremennaya demograficheskaya situatsiya i problemy uluchsheniya reproduktivnogo zdorov'ya naseleniya Rossii [Modern demographic situation and problems of improving the reproductive health of the Russian population]. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya urologiya* [Experimental and clinical urology]. 2015; 4: 4-14. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-demograficheskaya-situatsiya-i-problemy-uluchsheniya-reproduktivnogo-zdorov'ya-naseleniya-rossii>
 12. Кулаков В.И., Долженко И.С. Основные тенденции изменения репродуктивного здоровья девочек в современных условиях // *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2005. – вып. 1. – С. 22–26. [Kulakov VI, Dolzhenko IS. Osnovnye tendentsii izmeneniya reproduktivnogo zdorov'ya devochek v sovremennykh usloviyah [The main trends in the reproductive health of girls in modern conditions]. *Reprodukt. zdorov'e detej i podrostkov* [Reproduction. child and adolescent health]. 2005; 1: 22–26. (In Russ.)].
 13. Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек (обзор литературы) // *Репродукт. здоровье детей и подростков*. – 2010. – вып. 2. – С. 12-31. [Buralkina NA, Uvarova EV. Sovremennye predstavleniya o reproduktivnom zdorov'e devochek (obzor literatury) [Modern ideas about the reproductive health of girls (literature review)]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov* [Reproductive health of children and adolescents]. 2010; 2: 12–31. (In Russ.)].
 14. Чечулина О.В., Давлятшина Л.Р. Влияние соматической патологии на репродуктивное здоровье девочек-подростков // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2020. – Т. 16, вып. 1. – С. 116–127. [Chechulina OV, Davlyatshina LR. Vliyanie somaticheskoi patologii na reproduktivnoe zdorov'e devochek-podrostkov [Influence of somatic pathology on the reproductive health of adolescent girls]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov* [Reproductive health of children and adolescents]. 2020; 16 (1): 116–127. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-116-127
 15. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Дисменорея: современный взгляд на этиологию, патогенез и обоснование лечебного воздействия // *Гинекология*. – 2005. – Т.6, вып. 3. – С. 114–120. [Uvarova EV, Gainova IG. Dismenoreya: sovremennyy vzglyad na etiologiyu, patogenez i obosnovanie lechebnogo vozdeystviya [Dysmenorrhea: a modern view on the etiology, pathogenesis and rationale for therapeutic effects]. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2005; 6 (3): 114-120. (In Russ.)].
 16. Стенограмма заседания «круглого» стола Комитета Госдумы ФС РФ по охране здоровья. Проблемы правоприменения Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в сфере правового регулирования репродуктивной деятельности. – 2014, – с.7-8. [Stenogramma zasedaniya «kruglogo» stola Komiteta Gosdumy FS RF po ohrane zdorov'ya [Transcript of the meeting of the “round” table of the Committee of the State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation on health protection]. *Problemy pravo primeneniya Federal'nogo zakona «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federatsii» v sfere pravovogo regulirovaniya reproduktivnoj deyatel'nosti* [Problems of the right to apply the Federal Law “On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation” in the field of legal regulation of reproductive activity]. 2014; 7-8. (In Russ.)].
 17. Бобровская А.В. Ищенко О.Ю. Профилактические мероприятия по абортam в Краснодарском крае // *Датский научный журнал: сб. статей*. – 2020. – Т. 2, вып. 42. – С. 22-24. [Bobrovskaya AV, Ishchenko OYu. Profilakticheskie meropriyatiya po abortam v Krasnodarskom krae [Preventive measures for abortion in the Krasnodar Territory]. *Datskiy nauchnyy zhurnal: sb. statei* [Danish scientific journal: Sat. articles]. 2020; 2 (42): 22-24. (In Russ.)].
 18. Капто А.А. и др. (ред.). *Руководство по клинической андрологии* // *Медпрактика-М*. – 2008. – 272 с. [Kapto AA et al (ed.) *Rukovodstvo po klinicheskoi andrologii* [Guide to clinical andrology]. *Medpraktika-M* [Medpractice-M]. 2008; 272 p. (In Russ.)].
 19. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. *Гинекология – национальное руководство* // *Гозтар-медиа*, 2009. – 1088 с. [Kulakov VI, Savel'eva GM, Manuhin IB. *Ginekologiya – nacional'noe rukovodstvo* [Gynecology – national leadership]. *Goetar-media* [Goetar-media]. 2009; 1088 p. (In Russ.)].
 20. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. 1992; 39 (4): 267-275. DOI: 10.1016/0020-7292(92)90257-J
 21. Malik S. Genital tuberculosis and implantation in assisted reproduction. *Reviews in Gynaecological Practice*. 2003; 3 (3): 160-164. DOI: 10.1016/S1471-7697(03)00059-5
 22. Sills ES, Palermo GD. Intrauterine pregnancy following low-dose gonadotropin ovulation induction and direct intraperitoneal insemination for severe cervical stenosis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2002; 2 (9). DOI: 10.1186/1471-2393-2-9
 23. Falcone T, Hurd WW edit. *Clinical reproductive medicine and surgery: a practical guide*. Third edition. 2017.
 24. WHO Scientific Group on Recent Advances in Medically Assisted Conception & World Health Organization. *Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group*. 1992. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38679>
 25. Нишлага Э., Бере Г.М. (ред.). *Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: Пер. с англ.* // *МИА*. – 2005. [Nishlaga E, Bere GM

- (ed.) Andrologiya. Muzhskoe zdorov'e i disfunkciya reproduktivnoj sistemy: Per. s angl. [Andrology. Men's health and dysfunction of the reproductive system: Trans. from English]. MIA [MIA]. 2005. (In Russ.).
26. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Синдром гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения // Главный врач юга России. – 2019. – Т. 2, вып. 66 – С. 41-44. [Petrov YuA, Alekhina AG, Blesmanovich AE. Sindrom giperstimulyacii yaichnikov v programmah ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [Ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization programs]. *Glavnyĭ vrach yuga Rossii* [Chief physician of the south of Russia]. 2019; 2(66): 41–44. (In Russ.).]
 27. Здановский В. М., Витязева И. И. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции // Проблемы репродукции. – 2000. – Т. 6, вып. 3 – С. 55–56. [Zdanovskij VM, Vityazeva II. Techenie i iskhod beremennostej posle lecheniya besplodiya metodami vspomogatel'noj reprodukcii [The course and outcome of pregnancies after infertility treatment using assisted reproduction]. *Problemy reprodukcii* [Problems of reproduction]. 2000; 6 (3): 55–56. (In Russ.).]
 28. Витязева И.И. Инновационные технологии в лечении бесплодия у пациентов с эндокринопатиями // Доктор.Ру. – 2009. – Т. 6, вып. 2. [Vityazeva II. Innovacionnye tekhnologii v lechenii besplodiya u pacientov s endokrinopatiyami [Innovative technologies in the treatment of infertility in patients with endocrinopathies]. *Doktor.Ru* [Doctor.Ru]. 2009; 6 (2). (In Russ.).]
 29. Митрофанова И.В., Луцай Е.Д., Сирик Е.Н. Эффективность экстракорпорального оплодотворения у женщин разных периодов зрелого возраста в Оренбургской области // Вятский медицинский вестник. – 2021. – Т. 1, вып. 69 – С. 56-59. [Mitrofanova IV, Lucaj ED, Sirik EN. Effektivnost' ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya u zhenshchin raznyh periodov zrelogo vozrasta v Orenburgskoj oblasti [The effectiveness of in vitro fertilization in women of different periods of adulthood in the Orenburg region]. *Vyatskij medicinskij vestnik* [Vyatka Medical Bulletin]. 2021; 1 (69): 56-59. (In Russ.).]
 30. Оразов М.Р. и др. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза // Гинекология. – 2021. – вып. 1 – С. 92-94. [Orazov MR et al. Effektivnost' al'ternativnyh metodov lecheniya besplodiya matochnogo geneza [The effectiveness of alternative methods of treatment of uterine infertility]. *Ginekologiya* [Gynecology]. 2021; 23 (1): 92-94. (In Russ.).]
 31. Каширская Е.И. и др. Состояние здоровья детей, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, вып. 4, – С. 108-115. [Kashirskaya EI et al. Sostoyanie zdorov'ya detej, zachatyh putem ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [The state of health of children conceived by in vitro fertilization]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan Medical Journal]. 2020; 15 (4): 108-115. (In Russ.).]
 32. Министерство здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России). Приказ № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников». – 2012 – с.3-10. [Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii (Minzdrav Rossii) [Ministry of Health of the Russian Federation]. *Prikaz № 1183n «Ob utverzhdenii nomenklatury dolzhnostej medicinskih rabotnikov i farmacevticheskikh rabotnikov»* [Order № 1183n "On approval of the nomenclature of positions of medical workers and pharmaceutical workers"]. 2012; 3-10. (In Russ.). <http://www.rg.ru/2013/03/27/nomenklatura-dok.html>
 33. Segal TR, Giudice LC. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. *Fertility and Sterility* 2019;112(4):613-21.
 34. Mascarenhas MN et al. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med*. 2012; 9 (12). DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356
 35. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007; 22 (6): 1506-1512. DOI: 10.1093/humrep/dem046
 36. Общероссийская общественная организация «Российская Ассоциация Репродукции Человека». 25-й ежегодный отчет Регистра ВРТ. – 2021. – С. 33,48. [Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizaciya «Rossijskaya Associaciya Reprodukcii Cheloveka» [Russian Public Organization «Russian Association of Human Reproduction»]. 25-j ezhegodnyj otchet Registra VRT [The 25th annual report of the ART Register]. 2021; 33,48. (In Russ.).]

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ - СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АКТУАЛЬНУЮ ПРОБЛЕМУ

МОЛОСТЦОВА АЛСУ ФЕРДИНАНТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6996-9985; ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-904-672-81-19, e-mail: alsuvesna@mail.ru

ХАБИРОВА ГУЗЕЛЬ ИЛЬФИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5355-9372; студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-987-219-94-81, e-mail: guzelkah24@gmail.com

ХАРИСОВА ЮЛИЯ ИЛЬГИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1053-5100; студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-958-279-57-95, e-mail: femirayan@gmail.com

САЛИМОВА ЛИЛИЯ МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4186-6049; ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-927-246-40-59, e-mail: calimova.lili@gmail.com

Реферат. Введение. Высокая распространенность, вариабельность клинических проявлений, ограниченные знания о механизмах токсичности, сложность диагностики делают лекарственные поражения печени одной из нерешенных проблем в клинической медицине. Расширение фармацевтического рынка, рост числа бесконтрольно принимаемых лекарственных средств выдвигают лекарственные поражения печени в ряд актуальных проблем не только для гепатологов, но и врачей других специальностей. **Цель исследования.** Обзор актуальных научных публикаций, посвященных изучению лекарственных поражений печени. **Материалы и методы.** Был проведен поиск и последующий анализ научных публикаций, посвященных изучению вопроса диагностики и лечения лекарственных поражений печени, опубликованных на базах данных: Unpaywall, PubMed, eLibrary, КиберЛенинка, MedLine. **Результаты и их обсуждение.** В статье приведены актуальные данные о патогенезе возникновения, особенностях классификации, принципах диагностики и лечения лекарственных поражений печени. Перечислены фармацевтические средства, наиболее часто вызывающие лекарственное поражение печени. **Заключение.** Лекарственные поражения печени охватывают широкий спектр клинических состояний, начиная от легких отклонений в биохимических показателях и заканчивая острой печеночной недостаточностью. Преобладающее большинство побочных реакций печени происходят с 5-90 дней после последнего приема препаратов-индукторов. Исследованиям вопросов лекарственных поражений печени посвящено много научных работ, но у врачей клинической практики по-прежнему остается множество нерешенных вопросов, связанных с корректной диагностикой и лечением лекарственных поражений печени. Этому способствуют прежде всего бесконтрольное назначение и прием фармацевтических препаратов, «мода» на биологически активные добавки, что в своём исходе формирует развитие полипрагмазии и, соответственно, потенцирование гепатотоксичности препаратов.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, гепатотропность, идиосинкразия.

Для ссылки: Молостцова А.Ф., Хабирова Г.И., Харисова Ю.И., Салимова Л.М. Лекарственные поражения печени - современный взгляд на актуальную проблему // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.107-115. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).107-115.

DRUG-INDUCED LIVER INJURY - MODERN VIEW ON THE CORRECT PROBLEM

MOLOSTVOVA ALSU F., ORCID ID: 0000-0001-6996-9985; Assistant of professor of the Department of Internal medicine, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-904-672-81-19, e-mail: alsuvesna@mail.ru

KHABIROVA GUZEL I., ORCID ID: 0000-0002-5355-9372; student, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-987-219-94-81, e-mail: guzelkah24@gmail.com

KHARISOVA YULIA I., ORCID ID: 0000-0002-1053-5100; student, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-958-279-57-95, e-mail: femirayan@gmail.com

SALIMOVA LILIYA M., ORCID ID: 0000-0003-4186-6049; assistant of professor of the Department of Internal medicine, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-927-246-40-59, e-mail: calimova.lili@gmail.com

Abstract. Introduction. The high prevalence, variability of clinical manifestations, limited knowledge about the mechanisms of toxicity, the complexity of diagnosis makes drug-induced liver injury one of the unsolved problems in clinical medicine. The expansion of the pharmaceutical market, the growth in the number of uncontrolled medications put forward drug-induced liver damage in a number of urgent problems not only for hepatologists, but also for doctors of other specialties. **Aim.** Review of current scientific publications devoted to the study of drug-induced liver damage. **Material and methods.** A search and subsequent analysis of scientific publications devoted to the study of the issue of diagnosis and treatment of drug-induced liver lesions, published on the databases: Unpaywall, PubMed, eLibrary, CyberLeninka, MedLine, was carried out. **Results and discussion.** The article presents up-to-date data on the pathogenesis of occurrence, classification features, principles of diagnosis and treatment of drug-induced liver lesions. Pharmaceuticals that most commonly cause drug-induced liver injury are listed. **Conclusion.** Drug-induced liver injury covers a wide range of clinical conditions, ranging from mild abnormalities in biochemical parameters to acute liver failure. The vast majority of adverse liver reactions occur from 5-90 days after the last dose of inducer drugs. Many scientific papers have been devoted to the study of drug-induced liver injury, but clinical practitioners still have many unresolved issues related to the correct diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. This is facilitated primarily by the uncontrolled prescription and

intake of pharmaceuticals, the «fashion» for biologically active additives, which in its outcome forms the development of polypharmacy and, accordingly, the potentiation of hepatotoxicity of drugs.

Key words: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, idiosyncrosis, hepatotropism, idiosyncrasy.

For reference: Molostova AF, Khabirova GI, Kharisova YI, Salimova LM. / Drug-induced liver injury - modern view on the correct problem. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):107-115. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).107-115.

Введение. Лекарственное поражение печени (ЛПП) представляет собой повреждение печени, вызванное всеми типами фармакологических препаратов, в том числе лекарственными средствами растительного происхождения и биологическими добавками к пище, которое развивается в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема препарата [1,2,3]. По данным источников литературы и интернет-ресурсов, лекарственное повреждение печени является лидером среди патологий печени, становясь ведущей причиной трансплантации печени в США и Европе [4]. В настоящее время в следствие высокой доступности лекарственных препаратов (ЛП) и ростом объема фармацевтического рынка прослеживается четкая тенденция к росту количества случаев ЛПП в России и во всём мире. Согласно статистике по данным глобальной базы данных VigiBase Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) количество неблагоприятных реакций на лекарства увеличилось на 18% только за период 2015-2016 года, что говорит о необходимости принятия мер, направленных на улучшение качества диагностических и лечебных мероприятий относительно лекарственных поражений печени [5].

Цель. Проанализировать научные публикации, посвященные изучению вопроса лекарственных поражений печени. Выделить основные факторы риска, звенья патогенеза повреждения печени при приеме фармацевтических средств. Изучить основные принципы диагностики и лечения лекарственных поражений печени.

Материалы и методы. Был проведен поиск и последующий анализ научных публикаций, посвященных изучению вопроса диагностики и лечения лекарственных поражений печени, опубликованных на базах данных: Unpaywall, PubMed, eLibrary, КиберЛенинка, MedLine.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным, полученным из работ зарубежных авторов, ЛПП встречаются у 10–20 из 100 000 пациентов, принимающих лекарственные средства [6,7]. Известно, что прием лекарственных средств является причиной желтухи у 2–5 % госпитализированных пациентов [7,10]. К тому же, ЛПП служат причиной 11 % случаев острой печеночной недостаточности [8], становясь причиной более 40 000 смертей в год [9]. Однако, «истинная» распространенность лекарственных поражений печени остается и, по-видимому, останется неизвестной, в клинической практике этот диагноз формулируется неоправданно редко [10]. Данное мнение подтверждается следующими причинами: отсутствием у пациента желаяния сообщать о применении некоторых лекарственных средств. (антидепрессантов, нейролептиков, средств для повышения потенции и др.); документально неподтвержденные ятрогенные за-

болевания; ложная трактовка весьма разнообразной клинической симптоматики [10].

Наиболее часто возникновение ЛПП регистрируется после приема противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств. В 60 % всех случаев причинными факторами ЛПП являлись прием антибиотиков и противосудорожных препаратов. Лидирующее место по частоте возникновения ЛПП среди нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) занимают диклофенак и нимесулид, в группе антибиотиков – амоксициллин и клавуланат. Существенный вклад в рост случаев возникновения ЛПП внесла пандемия Новой коронавирусной инфекции COVID-19, в период которой возросла доля применения антибактериальных и противовирусных лекарственных препаратов [11].

Выделяют несколько вариантов классификаций ЛПП: в зависимости от патогенеза, клинико-лабораторных, морфологических признаков и степени тяжести.

По патогенетическим механизмам выделяют следующие типы повреждения при ЛПП:

-Тип А, механизмом которого является прямое повреждение клеточных структур с последующим развитием некроза и /или жировой дистрофии печени. Для типа А характерны следующие черты: дозозависимый эффект, короткий латентный период. Препаратами, вызывающими прямое токсическое поражение печени являются: парацетамол, аспирин, тетрациклины, амиодарон, эстрогены, анаболические гормоны, меркаптопурин, метотрексат, полусинтетические пенициллины [12,13].

-Тип В, механизмом которого является не прямое (идиосинкразическое) повреждение печени. Для идиосинкразического варианта ЛПП не является характерным дозозависимый эффект, латентный период может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев. Данный тип повреждения зависит от индивидуальных генетических особенностей пациента. Данный тип характеризуется образованием гепатотоксических метаболитов в реакциях I или II фазы или развитием идиосинкразии - индивидуальной гиперчувствительности. К препаратам, вызывающим идиосинкразическое поражение печени, относятся: эритромицин, изониазид, галотан, хлорпромазин [14].

По клинико-лабораторным признакам выделяют три вида ЛПП:

-Гепатоцеллюлярный вид, характерной чертой которого является увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением АЛТ/щелочной фосфатазы (ЩФ) > 5. Тяжелое повреждение печени с летальными исходами (по данным статистики: 0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов) на-

блюдается в случаях сочетания гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией. Течение гепатоцеллюлярного типа ЛПП, как правило, острое.

-Холестатический вид, при котором наблюдается увеличение активности ЩФ > 2N или соотношением АЛТ/ЩФ < 2. Заболевание имеет хроническое течение.

-Смешанный вид, для которого характерно повышение активности АЛТ > 2N и соотношение 2 < АЛТ/ЩФ и < 5. Характерно хроническое течение.

По морфологической картине ЛПП делят на:

Стеатоз;
Гепатит;
Фиброз
Цирроз;
Сосудистые, опухолевые и комбинированные поражения.

По степени тяжести ЛПП выделяют следующие категории повреждения: легкое, умеренное, тяжелое и фатальное повреждения печени. В 2011 году была предложена классификация G.P. Aithal et al, разделяющая ЛПП на категории по степени тяжести (Таблица 1) [15].

Таблица 1

Классификация ЛПП по степени тяжести (по G.P. Aithal и соавт., 2011)

Table 1

Classification of drug-induced liver injuries by severity (according G.P. Aithal et al., 2011)

Категория	Степень тяжести	Определение
1	Легкая	Увеличение активности АЛС или ЩФ, уровень общего билирубина < 2 верхнего предела нормы (ВПН)
2	Умеренная	Увеличение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 ВПН, клинические симптомы
3	Тяжелая	Увеличение активности АЛС или ЩФ, общего билирубина ≥ 2 ВПН и одно из нижеследующего: МНО* ≥ 1,5; асцит или энцефалопатия; недостаточность второго органа после печени вследствие ЛПП
4	Фатальная или требующая трансплантации	Смерть или трансплантация печени в качестве ее альтернативы.

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение. * — Клиническая картина включает следующие симптомы: слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, отсутствие аппетита, потеря массы тела.

Вероятность возникновения ЛПП находится в прямой зависимости от взаимодействия следующих факторов: потенциала гепатотоксичности лекарственного средства, индивидуальных генетических особенностей, коморбидности пациента и факторов окружающей среды [16].

Генетические факторы. Основными факторами развития идиосинкразического типа повреждения печени при приеме фармацевтических средств считаются генетические факторы. В ходе генетических исследований было установлено, что в развитии ЛПП основную роль играют локусы главного комплекса гистосовместимости (HLA) хромосомы 6 [17]. Генетический потенциал фармацевтического препарата реализуется путём презентации активного метаболита на мембранах антигенпредставляющих клеток и последующим синтезом провоспалительных цитокинов [17,18].

Возраст. В настоящее время нет убедительных сведений о том, что пожилой возраст повышает

риск возникновения ЛПП. Предположительно, более частое развитие ЛПП у пожилых связано с полипрагмазией. [19].

Пол. Проведённые исследования доказали, что независимым фактором риска гепатоцеллюлярного варианта ЛПП с развитием фульминантной печеночной недостаточности является женский пол [19,20].

Раса. Исследования, проведенные Fontana R.J et al показали, что риск возникновения ЛПП, потребовавших трансплантации печени у представителей монголоидной расы выражен в большей степени, у представителей негроидной расы ЛПП имеют хроническое течение [21].

Фоновые заболевания и индивидуальные особенности метаболизма. В таблице 2 представлены чаще всего встречаемые коморбидные состояния и оказываемое ими влияние на риск развития ЛПП на фоне приема фармацевтических средств [22].

Таблица 2

Коморбидные состояния и риск развития ЛПП (по И.Е. Байковой и И.Г. Никитину, 2009)

Table 2

Risk factors of drug-induced liver injuries (according to I.E. Baikova and I.G. Nikitin, 2009)

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
Анамнез других лекарственных реакций	Изофлуран, галотан, энфлуран, эритромицин, диклофенак, ибупрофен, сульфаниламиды, тиапрофеновая кислота, ингибиторы циклооксигеназы-2	Перекрестная чувствительность встречается редко
Злоупотребление алкоголем	Парацетамол	Более низкие пороговые дозы, неблагоприятный прогноз
	Изониазид, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени
Ожирение	Галотан, троплитазон, тамоксифен, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
Голодание	Парацетамол	Повышенный риск гепатотоксичности
Фоновое заболевание печени	Противотуберкулёзные препараты, ибупрофен	Повышенный риск повреждения печени у лиц с хроническими гематитами В и С
Сахарный диабет	Метотрексат	Повышенный риск фиброза печени
ВИЧ/СПИД	Сульфаниламиды	Повышенный риск развития гиперчувствительности
Хроническая болезнь почек	Тетрацилин, метотрексат	Повышенный риск развития повреждения печени и фиброз печени
Трансплантация	Азатиоприн, тиогуацин, бусульфан	Повышенный риск сосудистой токсичности

Известно, что при хроническом употреблении алкоголя реакции гепатотоксичности возникают при более низких дозах приема ряда лекарственных средств, так, прием парацетамола, изониазида, никотинамида, метотрексата часто может стать причиной ЛПП [23]. Немаловажную роль в развитии ЛПП занимает как ожирение, так и голодание. Известно, что прием метотрексата и тамоксифена при ожирении может стать дополнительным фактором риска стеатогепатита и фиброза печени. Сахарный диабет не является самостоятельным фактором риска развития ЛПП, но способствует хронизации заболеваний печени, при возникновении таковых, и повышает вероятность летального исхода [24].

Взаимодействия лекарственных средств. Вероятность развития ЛПП повышается при полипрагмазии. Потенциал гепатотоксичности фармацевтического препарата возрастает в случае метаболизма посредством системы цитохрома Р450 (СУР) или при участии мембранных белков-переносчиков [25]. Исследование Абајо F.J et al выявило возникновение повышенного риска ЛПП при комбинации двух и более потенциально гепатотоксических препаратов [26].

Патогенез развития ЛПП. ЛПП характеризуется наличием нескольких механизмов гепатотоксичности: это вмешательство в гепатоцеллюлярные

белки-транспортёры (полипептиды, транспортирующие органические анионы), повреждение насосных систем транспорта желчи или нарушение опосредованного ядерными рецепторами процесса регуляции метаболизма и транспорта лекарств в гепатоцитах [27]. Так же в развитии ЛПП решающую роль играют иммунные механизмы гепатотоксичности. Существует два возможных пути развития ЛПП, учитывая особенности метаболизма пациента. Первый путь— стимуляция врожденной иммунной системы посредством воздействия на Toll-подобные рецепторы (TLR) антигенпредставляющих клеток с последующим воздействием на гепатоциты. Второй путь заключается в развитии опосредованной антителами против гепатоцитов иммуновоспалительной реакции, которая получила название «сигнал гипотетической опасности» [28].

На рисунке 1 дано схематическое представление субтоксического повреждения гепатоцита в ответ на умеренную дозу препарата. В результате метаболизма в гепатоцитах, происходит активация клеток Купфера молекулой фармацевтического препарата, что в дальнейшем приводит к синтезу факторов воспаления, поддерживающих длительный воспалительный ответ. Длительный процесс воспаления приводит к апоптозу, активация клеток Ito, и фиброзу [29].

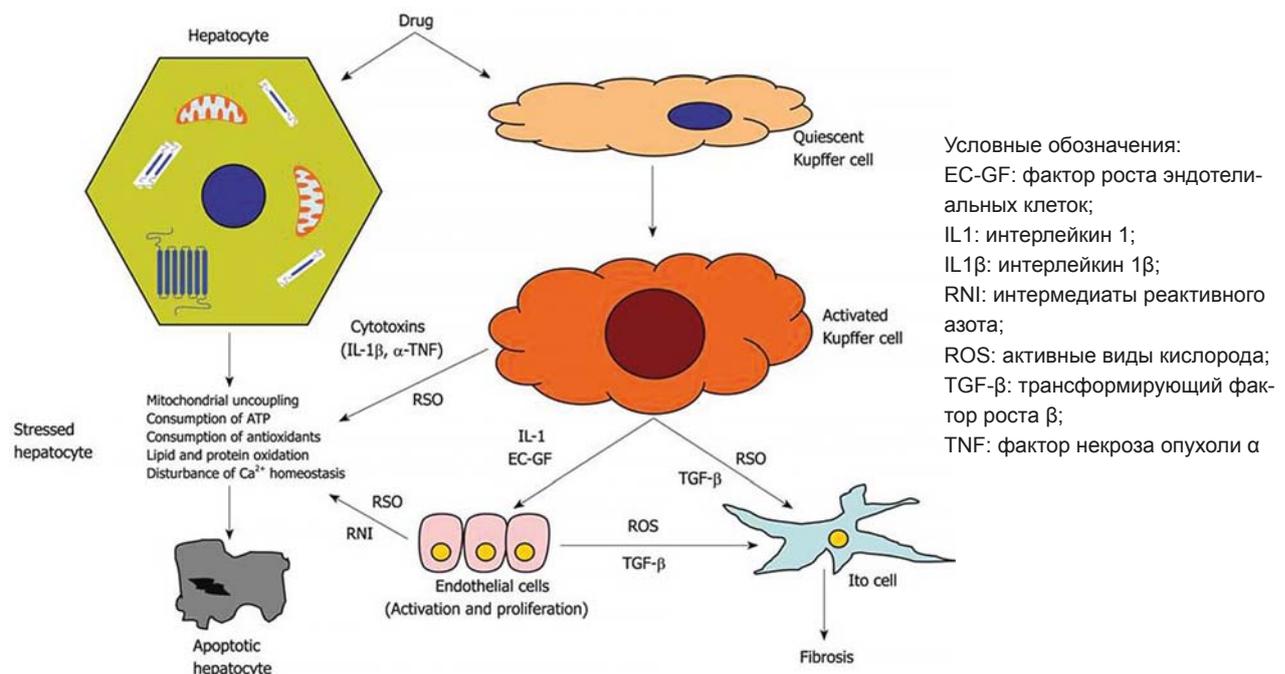


Рисунок 1. Схема субтоксического повреждения гепатоцита в ответ на умеренную дозу препарата [29]

Figure 1. Figure of subtoxic damage to the hepatocyte in response to a moderate dose of the drug [29]

Клиническая картина ЛПП. Клиническая картина ЛПП варьируется от незначительных изменений в показателях аминотрансфераз с отсутствием симптоматики, до развития молниеносных гепатитов и циррозов. Гепатоцеллюлярное повреждение печени характеризуется увеличением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Высокий уровень ЩФ и билирубина свидетельствует о холестатическом варианте ЛПП. Клинические проявления ЛПП напоминают широкий круг заболеваний печени, среди которых: острые гепатиты, стеатогепатит, сосудистые поражения печени, холестаза, острую печеночную недостаточность и другое. При приеме цитостатиков, антидепрессантов, антиаритмических средств, часто клиника ЛПП сочетается с болевым, интоксикационным синдромами, развитием желтухи, что в последствии становится одной из главных причин неправильной диагностики и постановки некорректного диагноза [30,31].

Принципы диагностики. ЛПП - диагноз исключения, поэтому требуется проведение всего спектра исследований, направленных на дифференциальную диагностику с другими патологиями.

Согласно рекомендациям Международной рабочей группой экспертов, ЛПП можно подозревать при наличии одного из изменений на фоне приема лекарственного средства:

- повышение активности АЛТ $>2ВГН$ (верхней границы нормы);
- или повышение уровня связанного билирубина $> 2ВГН$;
- или сочетание повышения активности АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей $> 2ВГН$).

Не следует забывать о наличии фоновых заболеваний печени, которые могут стать причиной изменения биохимических маркеров повреждения печени [32]. На рисунке под номером 2 отображен алгоритм действий при подозрении на ЛПП, предложенный рекомендациями AGG в 2014 году [33].

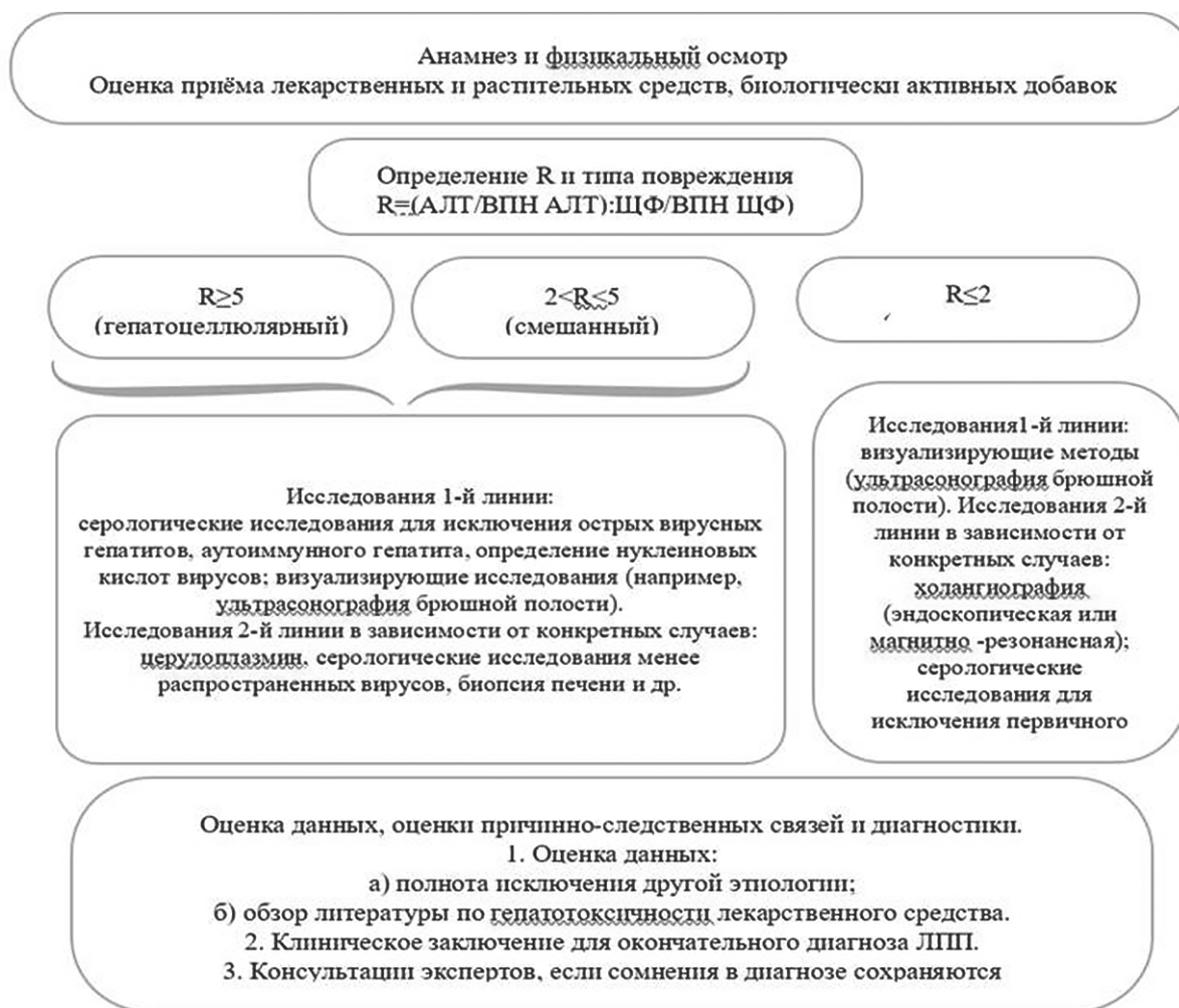


Рисунок 2. Алгоритм действий при подозрении на ЛПП [33]

Figure 2. Algorithm of actions in case of suspected DILI [33]

Для оценки причинно-следственной связи между повреждением печени и приемом фармацевтического средства под эгидой CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) была

предложена шкала RUCAM. Последнее обновление данной шкалы было опубликовано в 2016 году [34]. Шкала позволяет провести оценку взаимосвязи поражения печени с приемом определённого фарма-

цветического средства для гепатоцеллюлярного и холестатического типов поражения печени. Шкала RUCAM включает следующие критерии оценки: временной промежуток между возникновением заболевания и началом терапии лекарственным средством (ЛС); характер течения заболевания после отмены препарата; присутствие факторов риска у пациента, которые могут оказать влияние на возникновение ЛПП; прием других потенциально гепатотоксических фармакологических препаратов; наличие других возможных причин заболевания печени; известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата; реакция на повторный приём предполагаемого препарата. Каждому признаку соответствует определённое количество баллов, которые в последствии суммируются. Исходя от количества набранных баллов производится оценка причинно-следственной связи между приемом фармацевтического средства и развитием ЛПП. При сумме набранных баллов 1-2 связь будет маловероятная, возможная - при сумме 3-5 баллов, вероятная - при сумме 6-8 баллов, весьма высоковероятная - при сумме баллов 9 и более. При результате менее 0 баллов возможная связь между приемом фармацевтического средства и ЛПП исключается [1,35]. При подозрении, что в развитии ЛПП играют роль несколько одновременно применяемых фармацевтических средств, причинно-следственная связь оценивается по шкале RUCAM индивидуально для каждого фармацевтического средства. Клинические рекомендации для врачей: «Лекарственные поражения печени» под редакцией Ивашкина В.Т и соавторов позволят подробнее ознакомиться с данной шкалой [1].

Факт наличия побочной реакции на тот или иной фармацевтический препарат, ставшей причиной ЛПП, должен отражаться в истории болезни с указанием подозреваемого или причинного ЛС. Так же пациенту необходимо выдать медицинский документ, в котором будет описание побочной реакции и этиологического фактора. Помимо записи в истории болезни информация о нежелательной по-

бочной реакции должна направляться на сайт Росздравнадзора по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru, в форме заполненного извещения [1].

Данные меры применяются для сведения к минимуму риска повторных неблагоприятных последствий в ответ на прием причинного фармацевтического средства [1].

Лечение. Первоначально необходимо прекратить введение гепатотоксичного препарата или сократить его дозировку при невозможности его отмены [2].

Следуя рекомендациям управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) от 2009 года, можно выделить следующие показания к обязательной отмене фармацевтического препарата:

- увеличение активности АЛТ или АСТ > 8 верхней границы нормы (ВГН);
- увеличение активности АЛТ или АСТ > 5 ВГН свыше 2 недель;
- увеличение активности АЛТ или АСТ > 3 ВГН в сочетании со следующими симптомами: слабость, тошнота, рвоты (интоксикационный синдром) более или болезненности при проведении пальпации в правом верхнем квадранте живота (болевой синдром), лихорадки, сыпи и/или эозинофилии (>5 %) [36,37].

Амбулаторно проводят лечение больных с ЛПП легкой и умеренной степени тяжести. Госпитализация показана при тяжелом течении ЛПП с развитием печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, признаки печеночной энцефалопатии), с неблагоприятным прогнозом [38].

Пока не существует универсальных препаратов-антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП, поэтому в зависимости от индуцировавшего ЛПП препарата терапия подбирается индивидуально.

В таблице 3 представлена тактика ведения пациентов с ЛПП в зависимости от причинного фармацевтического препарата [1].

Таблица 3

Подбор лечения и дозы препарата в зависимости от этиологии ЛПП

Table 3

Selection of treatment and dose of the drug depending on the etiology of drug-induced liver damage

Препарат-индукцент	Препарат для терапии	Рекомендуемая схема приёма
Парацетамол	N-ацетил L-цистеин	1.Пероральный 72-часовой режим: насыщающая доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа (до 72 ч); 2.Внутривенный 21-часовой режим: насыщающая доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 1 ч, далее 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 ч.
Вальпроевая кислота	L-карнитин	Индивидуально
Лефлуноמיד	Холестирамин	В среднем 11 дней по 8 г 3 раза в день
Аутоиммуноподобный фенотип ЛПП	Глюкокортикостероиды (преднизолон)	Перорально, 20–40 мг преднизолона в день с последующим постепенным снижением дозы после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес. (при онкологической терапии дозировка определяется индивидуально)
Доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорелбин	Ремаксол	Индивидуально, в зависимости от онкологической патологии и проводимой на фоне химиотерапии

Режим химиотерапии FOLFOXIV (оксалиплатин, лейковорин, 5-фтор- урацил)	S-аденозил L-метионин,, SAdMe	1 этап: 800 мг в сутки внутривенно в течение 2-х недель; 2 этап: 800–1600 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4-х недель (если используется доза 400 мг в 1-й таблетке) или 1000–1500 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4-х недель (если используется доза 500 мг в 1-й таблетке)
Четыреххлористый углерод, ацетаминофе- н, D-галактозамин, конкавалин А, статины, противотуберкулезные препараты	Бициклоп	Индивидуально в зависимости от патологии
Холестатический тип ЛПП	УДХК	Перорально, 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений холестаза
Токсические гепатиты (парацетамол, индометацин, тетрациклин и др.)	Эссенциальные фосфолипиды	Внутривенное введение от 500 до 1000 мг в течение 7–10 дней с последующим переходом на прием внутрь в дозе 1800 мг/сутки, разделенной на 3 приема. Длительность определяется выраженностью цитолитического синдрома и составляет от 4 до 12 недель.
Барбитурат, бензодиазепин	L-орнитина L-аспартат	Внутривенно, обычно 20г (4 ампулы), при печеночной энцефалопатии, в зависимости от степени тяжести состояния – до 40г (8 ампул) в сутки; максимальная скорость инфузии – 5 г/ч. Перорально по 1 пакетик гранулята, предварительно растворенного в 200 мл жидкости, 2–3 раза в сутки

В клинических рекомендациях 2020 года, помимо перечисленных выше ЛП, рекомендуются L-орнитина L-аспартат, таурин, гидролизаты плаценты человека [39]. Так, применение L-орнитина L-аспартата рекомендовано при осложнении ЛПП печеночной энцефалопатией [38]. Анализ международных исследований, посвященных изучению группы лекарств для печени, продемонстрировал эффективность L-орнитина L-аспартат при отравлении психотропными средствами (барбитурат, бензодиазепин) [40]. Таурин обладает мембраностабилизирующими, антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами. Его применение рекомендовано для профилактики и лечения Сур2Е1-ассоциированных повреждений печени, при передозировке парацетамола [40]. Так же, согласно данным Королевой М.В., применение таурина в дозировке 1000 мг/сут в течении месяца показано для профилактики развития ЛПП у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию [41]. Активно ведутся исследования по применению гидролизата плаценты при ЛПП, возникших при лечении вирусных гепатитов В и С, остром отравлении парацетамолом [42-46].

При отсутствии эффекта от всех проводимых лечебных мероприятий при остром и подостром течении ЛПП, декомпенсации цирроза печени единственным способом спасения жизни пациента остается трансплантация печени [1,2].

Заключение. Важность проблемы лекарственных поражений печени трудно переоценить. Несмотря на большое количество научных трудов, посвященных изучению вопросов патогенеза, диагностики и лечения ЛПП, на сегодняшний день остается актуальной проблема постановки правильного диагноза при ЛПП, что может быть связано с полипрагмазией, наличием коморбидных состояний, которые могут маскировать изменения в биохимических тестах крови, отсутствием тщательного сбора анамнестических данных, в частно-

сти лекарственного анамнеза и сопутствующих заболеваний, игнорирование клиницистами важности диагностических шкал, в частности шкалы CIOMS/RUCAM. Важным условием положительного исхода в случае ЛПП является своевременная постановка правильного диагноза, отмена причинного фармацевтического средства и правильный подбор терапии. Зачастую единственным способом сохранения жизни пациента остается трансплантация печени.

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.

- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологов, гепатологов и колопроктологов. – 2019. – Т.29, вып.1. – С.101–131. [Ivashkin VT, Baranovskij AYU, Rajhel'son KL et al. Lekarstvennye porazheniya pecheni (klinicheskie rekomendacii dlya vrachej) [Drug-induced liver injury (clinical recommendations for physicians)]. Rossijskij zhurnal gastroenterologov, gepatologov i koloproktologov [Russian journal of gastroenterologists, hepatologists and coloproctologists]. 2019; 29(1): 101–131. (in Russ)] DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-13
- Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. Hepatol Int. 2017;11(3): 221-241. DOI:10.1007/s12072-017-9793-2
- Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Пиксина Г.Ф., Павлеева Е.Е. Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций) // Медицинский алфавит. – 2020. – №21 – С.58–68. [Ostroumova OD, Borisova EV, Piksina GF, Pavleeva EE. Lekarstvennye

- porazheniya pecheni v praktike vracha pervichnogo zvena (obzor klinicheskikh rekomendacij) [Drug-induced liver injury in the practice of a primary care physician (review of clinical guidelines)]. *Medicinskij alfavit* [Medical alphabet]. 2020; 21: 58-68. (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2020-21-58-68
4. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Ю., и др. Лекарственное поражение печени: от патогенеза к лечению // Вестник панкреатического клуба. – 2020. – Т. 46, вып.1. – С.72-80. [Gubergric NB, Belyaeva NV, Klochkov AYU, et al. Lekarstvennoe porazhenie pecheni: ot patogeneza k lecheniyu [Drug-induced liver injury: from pathogenesis to treatment] *Vestnik pankreaticheskogo kluba* [Herald of Pancreatic Club]. 2020;46(1): 72-80. (In Russ.)] DOI: 10.33149/vkp.2020.01.1
 5. World Health Organization (WHO). The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre, UMC), Database 2000. <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>
 6. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, et al. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013; 144(7): 1419-1425. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006
 7. Leone A, Nie A, Brandon Parker J. et al. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 275(3): 189–97. DOI:10.1016/j.taap.2014.01.017
 8. Lo Re V 3rd, Haynes K, Forde KA. et al. Risk of acute liver failure inpatients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13 (13): 2360-2368. DOI:10.1016/j.cgh.2015.06.020
 9. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37 (1): 3–17. DOI:10.1111/apt.12109
 10. Буеверов А.О., Буеверова Е.Л. Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2019 – Вып.163, №3 – С. 89–96. [Bueverov AO, Bueverova EL. Evolyuciya predstavlenij o lekarstvennyh porazheniyah pecheni [The evolution of ideas about medicinal liver damage] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2019; 163(3): 89-96. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-89-96
 11. Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV, et al. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: certainties and doubts. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(39): 4865-4876. DOI:10.3748/wjg.15.4865
 12. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть1) // Трансплантология. 2011-№1 - С.13-21. [Galimova SF. Lekarstvennye porazheniya pecheni (chast'1) [Drug-induced lesions of the liver (part 1)] *Transplantologiya* [Transplantology]. 2011; 1: 13-21. (in Russ.)] DOI:10.23873/2074-0506-2011-0-1-13-21
 13. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2-я) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014 –№1 – С.21–28. [Galimova SF. Lekarstvennye porazheniya pecheni (Chast' 2-ya) [Drug-induced lesions of the liver (part 2)] *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2014; 1: 21–28 (in Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21593432>
 14. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение // ПМЖ. Гастроэнтерология. 2016 – 11 - С.721–727. [Loginov AF, Butorova LI, Loginov VA. Lekarstvennye porazheniya pecheni: diagnostika, lechenie [Drug-induced liver injury: diagnosis, treatment]. *RMZh. Gastroenterologiya* [BC. Gastroenterology]. 2016; 11: 721–727. (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26376307>
 15. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ et al. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89(6): 806–815. DOI:10.1038/clpt.2011.58
 16. Delemos AS, Foureau DM, Jacobs C et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis*. 2014; 34(2): 194–204. DOI:10.1055/s-0034-1375959
 17. Chen M, Suzuki A, Borlak J, et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol*. 2015; 63 (2):503–514. DOI:10.1016/j.jhep.2015.04.016
 18. Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014; 14 (4): 286–292. DOI:10.1097/ACI.0000000000000070
 19. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N et al. Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex. *Hepatology*. 2009; 49 (6): 2001–2009. DOI: 10.1002/hep.22895
 20. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Group ALFS. Drug induced acute liver failure: Results of a U. S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010; 52 (6): 2065–2076. DOI:10.1002/hep.23937
 21. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology*. 2014; 147 (1): 96–108. DOI:10.1053/j.gastro.2014.03.045
 22. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени // ПМЖ. 2009 – 1 – С. 4–10. [Bajkova IE, Nikitin IG. Lekarstvennoe porazhenie pecheni [Drug-induced liver injuries]. *RMZh* [RMJ]. 2009; 1: 4–10 (In Russ.)]. https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Lekarstvennoe_porazhenie_pecheni
 23. Andrade RJ, Lopez-Ortega S, Lopez-Vega MC et al. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008; 1 (2): 261–76. DOI:10.1586/17512433.1.2.261
 24. Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016; 17 (5): 714. DOI:10.3390/ijms17050714
 25. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. Update on allele nomenclature for humancytochromes P450 and the human cytochrome P450 allele (CYP-allele) nomenclature database. *Methods Mol Biol*. 2013; 987: 251–259. DOI:10.1007/978-1-62703-321-3_21
 26. Abajo FJ de, Montero D, Madurga M, Garcia Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 (1): 71–80. DOI:10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x
 27. Lemasters JJ, Qian T, Bradham CA et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of necrotic and apoptotic cell death. *J Bioenerg Biomembr*. 1999; 31 (4): 305–319. DOI:10.1023/a:1005419617371
 28. Dara L, Liu Z, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int*. 2016; 36 (2): 158–65. DOI:10.1111/liv.12988

29. Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV et al. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: Certainties and doubts. *World J Gastroenterol* 2009; 15(39): 4865-4876. DOI: 10.3748/wjg.15.4865
30. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №2 (174) – С.24-59. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, et al. Lekarstvennyye porazheniya pecheni (LPP) u vzroslykh [Drug-induced liver injury (DILI) in adults]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2020; 2 (174): 29–54. (in Russ)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54
31. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени // РМЖ. Медицинское обозрение. -2018. - №7 (I). С.7-12. [Polunina TE. Lekarstvennyye porazheniya pecheni [Drug-induced liver injury]. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye* [RMJ. Medical Review]. 2018; 7 (1): 7-12. (In Russ.)]. https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennyye_povregdheniya_pecheni
32. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Review. Clin.Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (6): 806–815. DOI:10.1038/clpt.2011.58
33. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109 (7): 950–66. DOI:10.1038/ajg.2014.131
34. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci.* 2015; 17 (1): 14. DOI:10.3390/ijms17010014
35. Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int.* 2017;11(3):221-241. DOI:10.1007/s12072-017-9793-2
36. Food and Drug Administration. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf>. Accessed by May 08, 2016
37. Krenzelok EP. The FDA Acetaminophen Advisory Committee Meeting — what is the future of acetaminophen in the United States: the perspective of a committee member. *Clin Toxicol (Phila).* 2009; 47 (8): 784–789. DOI: 10.1080/15563650903232345
38. Zhu SS, Dong Y, Gan Y et al. Efficacy and safety of ademetonine for treatment of drug-induced liver disease in children. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2010; 24 (2): 136–138.
39. Leone A, Nie A, Brandon Parker J et al. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014; 275 (3): 189–197. DOI:10.1016/j.taap.2014.01.017
40. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. - №12.- С. 3–23. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA et al. Rossijskij konsensus «Giperammoniemii u vzroslykh» [Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2019; 12: 3–23. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-172–12–3–23
41. Горещкая М. В., Шейбак В. М. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом // Известия Национальной академии наук Белоруссии. - 2013. - № 3. - С. 96–101. [Goretskaya MV, Sheybak VM. Gepatoprotekturnye svojstva taurina pri intoksikacii paracetamolom [Hepatoprotective properties of taurine in paracetamol intoxication]. *Izvestiya Nacional'noj akademii nauk Belorussii* [News of the National Academy of Sciences of Belarus]. 2013; 3: 96–101(In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23923904>
42. Королева М. В. Фармакоэпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика лекарственно-индуцированного поражения печени при туберкулезе // Журнал Инфектологии. - 2015 - Т. 7, №4. – С.44-50. [Koroleva MV. Farmakoepidemiologicheskaya i kliniko-laboratornaya harakteristika lekarstvenno-inducirovannogo porazheniya pecheni pri tuberkuleze [Pharmaco-epidemiological, clinical and laboratory characteristics of drug-induced liver injury in tuberculosis]. *Zhurnal Infektologii* [Journal Infectology]. 2015; 7(4):44-50 (In Russ.)]. DOI:10.22625/2072-6732-2015-7-4-44-50
43. Пальцев А. И. и др. Гепатозащитная роль гидролизата плаценты лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. - № 11. – С. 94–99. [Pal'cev AI i dr. Gepatozashchitnaya rol' gidrolizata placenty laenneka v lechenii bol'nykh s virusno-parazitarnymi zabolevanijami pecheni [Hepatoprotective role of Laennec placenta hydrolyzate in the treatment of patients with viral and parasitic liver diseases] *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2016; (11): 94–99. (In Russ.)]. <https://www.nogr.org/jour/article/view/330>
44. Минушкин О.Н., Максимов В.А., Пальцев А.И., и др. Рекомендации по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. - № 12. – С. 75–77. [Minushkin ON, Maksimov VA, Pal'cev AI et al. Rekomendacii po primeneniyu gidrolizata chelovecheskoj placenty pri zabolevaniyah pecheni [Recommendations for the use of human placenta hydrolyzate in liver disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2016; 12: 75–77. (In Russ.)]. <https://www.nogr.org/jour/article/view/349>
45. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Зверков И. В. и др. «Лаеннек» в лечении некоторых заболеваний печени // Эффективная фармакотерапия. – 2008. - № 1. – С. 30–34. [Minushkin ON, Maslovskij LV, Zverkov IV et al. «Laennek» v lechenii nekotorykh zabolevanij pecheni [«Laennek» in the treatment of certain liver diseases]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2008; 1: 30–34. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22778552>
46. Громова О. А., Торшин И. Ю., Минушкин О. Н., и др. Об эффективности и молекулярных механизмах действия препарата «Лаеннек» в лечении патологических состояний печени, связанных с отложением железа в печени // Медицинский журнал Дело Жизни. - 2015. – № 1(1). – С. 44–51. [Gromova OA, Torshin IYu, Minushkin ON et al. Ob effektivnosti i molekulyarnyh mekhanizmah dejstviya preparata «Laennek» v lechenii patologicheskikh sostoyanij pecheni, svyazannykh s otlozheniem zheleza v pecheni [On the effectiveness and molecular mechanisms of action of the drug «Laennek» in the treatment of pathological conditions of the liver associated with iron deposition in the liver]. *Medicinskij zhurnal Delo Zhizni* [The Medical Journal of Life]. 2015; 1 (1): 44–51. (In Russ.)]. <https://rhana.ru/upload/iblock/b7c/b7cadd4784b7389ee35d754cbb18b299.pdf>

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ COVID-19 СРЕДИ ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

ОВСЯННИКОВ НИКОЛАЙ ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9945-7881, докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-913-965-05-24, e-mail: niklajjovs@rambler.ru

БИЛЕВИЧ ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2583-5648, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-983-114-64-58, e-mail: bilewich@mail.ru

ПЬЯННИКОВА ВАЛЕРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9961-5747, студентка 4-го курса лечебного факультета, кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-950-795-12-7, e-mail: lera_pyannikova@mail.ru

Реферат. Введение. С начала 80-х годов прошлого века в мире отмечается эпидемия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. На этом фоне в 2019 году здравоохранение столкнулось с пандемией инфекции, вызванной появлением нового коронавируса SARS-CoV-2, ставшего причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире. Данные о заболеваемости, течении и исходах COVID-19 у лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека, ограничены. **Цель исследования** - изучить данные публикаций, посвященных исследованиям клинических исходов COVID-19 у лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека. **Материал и методы.** Был проведен тщательный поиск литературы с использованием баз данных MEDLINE, Embase, Scopus, проанализирован 51 источник. Результаты и их обсуждение. Данные публикаций не свидетельствуют о том, что лица, живущие с вирусом иммунодефицита человека, более восприимчивы к COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Как и в общей популяции, пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний ухудшают прогноз у пациентов с вирусом иммунодефицита человека и COVID-19. Ряд авторов отмечают более высокие показатели смертности от инфекции COVID-19 у пациентов африканского и азиатского происхождения, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Хорошо контролируемая инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, не меняет клинических проявлений и не ухудшает клинические исходы госпитализации по поводу инфекции COVID-19 у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Пациенты с вирусом иммунодефицита человека на поздних стадиях заболевания могут демонстрировать менее серьезные симптомы инфекции COVID-19 вследствие уменьшения степени тяжести иммунных реакций. **Заключение.** Клинические исходы COVID-19 у пациентов с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека и без нее сопоставимы. В группу высокого риска COVID-19 входят пациенты с вирусом иммунодефицита человека с ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями и лица старших возрастных групп. Контролируемые пациенты с вирусом иммунодефицита человека с неопределяемой вирусной нагрузкой имеют лучший прогноз, чем пациенты без контроля.

Ключевые слова: COVID-19, ВИЧ, коинфекция, клинические исходы.

Для ссылки: Овсянников Н.В., Билевич О.А., Пьянникова В.А. Клинические исходы COVID-19 среди лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.116-121. DOI: 10/20969/VSKM.2022.15(5).116-121.

CLINICAL OUTCOMES OF COVID-19 IN PEOPLE LIVING WITH HIV

OVSYANNIKOV NIKOLAY V., ORCID ID: 0000-0002-9945-7881; D. Med. Sci, Associate Professor, Head of Internal Diseases Department of Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin Str., 12; tel. +7-913-965-05-24, e-mail: niklajjovs@rambler.ru

BILEVICH OLGA A., ORCID ID: 0000-0003-2583-5648; C. Med. Sci., Associate Professor of Internal Diseases Department of Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin Str., 12; tel. +7-983-114-64-58, e-mail: bilewich@mail.ru

PYANNIKOVA VALERIA A., ORCID ID: 0000-0002-9961-5747, 4th year student of the General Medicine Faculty, Internal Diseases Department of Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin Str., 12; tel. +7-950-795-12-76, e-mail: lera_pyannikova@mail.ru

Abstract. Introduction. Since the early 1980s, the world has experienced an epidemic of human immunodeficiency virus infection. After that, in 2019 healthcare system faced a pandemic of infection caused by the emergence of a new coronavirus SARS-CoV-2, which caused high morbidity and mortality worldwide. Data on the incidence, course, and outcomes of COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus are limited. **Aim.** The aim of the study is to examine data from publications on clinical outcomes of COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus.

Material and methods. A thorough literature search was carried out using the MEDLINE, Embase, Scopus databases, 21 sources were selected and analyzed. **Results and discussion.** Publication data do not indicate that people living with human immunodeficiency virus are more susceptible to COVID-19 than the general population. As in the general population, older age and the presence of comorbidities worsen the prognosis in patients with human immunodeficiency virus and COVID-19. A number of authors note higher mortality rates from COVID-19 infection in HIV-infected patients of African and Asian descent. Well-controlled human immunodeficiency virus infection does not change the clinical presentation or worsen the clinical outcome of hospitalization for COVID-19 infection in HIV-infected patients. Patients with human immunodeficiency virus in the advanced stages of the disease may show less severe symptoms of COVID-19 infection due to a reduction in the severity of immune responses. **Conclusion.** Clinical outcomes of COVID-19 in patients with and without human immunodeficiency virus coinfection are comparable. The high-risk group for COVID-19 includes

human immunodeficiency virus patients with pre-existing comorbidities and individuals in older age groups. Controlled human immunodeficiency virus patients with an undetectable viral load have a better prognosis than uncontrolled patients.

Key words: COVID-19, HIV, coinfection, clinical outcomes.

For reference: Ovsyannikov NV, Bilevich OA, Pyannikova VA. Clinical outcomes of COVID-19 in people living with HIV. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022. 15(5):116-121. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).116-121.

Введение. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) – это хроническое антропонозное инфекционное заболевание, возбудителем которого является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Вирус обладает способностью активно проникать в клетки, экспрессирующие на своей поверхности рецептор CD4+, которые, главным образом, относятся к циркулирующим элементам крови, лимфы, тканевой жидкости и неспецифическим элементам нервной ткани. Для ВИЧ-инфекции характерно медленно прогрессирующее течение с поражением иммунной системы, которое приводит к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). Приобретенный иммунодефицит клинически манифестируется оппортунистическими инфекциями, злокачественными новообразованиями, дистрофическими и аутоиммунными процессами, а также предрасположенностью к неспецифическим и специфическим инфекционным заболеваниям. Отсутствие специфического лечения ВИЧ-инфекции приводит к гибели инфицированного человека [1, 2, 3].

ВИЧ был впервые выделен в 1983 году. Он относится к семейству ретровирусов, обладающих ферментом обратной транскриптазы, которая обеспечивает направление потока генетической информации в обратном направлении: от РНК к ДНК. Вирус содержит две нити РНК; ферменты, необходимые для его репликации (обратная транскриптаза, интегразы, протеазы); белки и гликопротеиды (gp41 и gp120), которые образуют оболочки вируса. ВИЧ обладает высокой изменчивостью. В настоящее время различают два типа ВИЧ – ВИЧ-1 и ВИЧ-2; последний встречается в основном в Западной Африке. ВИЧ-1 и ВИЧ-2 имеют различные структурные и антигенные характеристики и большое количество генетически отличных групп. Источником инфекции является человек, инфицированный ВИЧ, в любых стадиях заболевания. Вирус передается через кровь, сперму, секрет влагалища, грудное молоко [3, 4, 5].

По данным информационного бюллетеня «Глобальная статистика по ВИЧ» в 2020 году число лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в мире составляло 37,7 млн человек, из них 36,0 млн взрослых и 1,7 млн детей (в возрасте 0-14 лет). В 2020 году 84% всех ЛЖВ знали свой статус. Около 6,1 млн человек не знали о том, что они живут с ВИЧ. По состоянию на конец июня 2021 года 28,2 млн человек получали антиретровирусную терапию по сравнению с 7,8 млн в 2010 году.

На 31 декабря 2020 г. среди граждан Российской Федерации было зарегистрировано 1 492 998 человека с подтвержденным в иммунном блоте диагнозом «ВИЧ-инфекция», в том числе: 1104768 россиян, живущих с ВИЧ, и 388230 умерших (данные Федерального научно-методического центра по про-

филактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора).

На фоне текущей эпидемии ВИЧ-инфекции в мире в декабре 2019 г. в г. Ухане (Китай) началась пандемия новой коронавирусной инфекции, которая вызвана появлением нового коронавируса SARS-CoV-2 [6, 7]. Коронавирус SARS-CoV-2 относится к оболочечным РНК-вирусам рода Betacoronavirus и является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и коронавирусом неизвестного происхождения [8, 9]. Эта пандемия характеризуется стремительным ростом заболеваемости с большим количеством пациентов, имеющих тяжелое течение заболевания (20% от числа инфицированных) и высокой летальностью (4,86%) [10, 11]. Тяжесть течения заболевания обусловлена высоким риском развития полиорганной недостаточности, которая выявляется у 50% пациентов, а при тяжелом течении COVID-19 достигает 72% [12]. По состоянию на 18 декабря 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о 73275943 подтвержденных случаях COVID-19 и 1650348 случаях смерти [10]. Данные различных публикаций свидетельствуют о том, что коморбидная патология в значительной степени влияет на смертность от COVID-19 [13, 14, 15, 16]. Среди лиц с диабетом, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, патологией органов дыхания, деменцией, хроническим заболеванием почек, а также пожилых лиц и пациентов с ослабленным иммунитетом риск смерти от COVID-19 увеличивается [17, 18, 19]. Учитывая, что ВИЧ-инфекция приводит к снижению количества клеток CD4 и аномальным иммунным ответам, ослаблению иммунной системы и уязвимости к различным патогенам и оппортунистическим инфекциям [20, 21]. Исходы заболевания COVID-19 у ЛЖВ являются одной из серьезных проблем здравоохранения [22, 23, 24].

Цель исследования - изучить данные публикаций, посвященных исследованиям клинических исходов COVID-19 лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека.

Материалы и методы. Был проведен тщательный поиск литературы, отобран 51 источник, в том числе обзор литературы, проведенный с использованием баз данных MEDLINE, Embase, Scopus и Кокрановской библиотеки в соответствии с рекомендациями PRISMA (Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов), который охватил 22 статьи. Из этих 22 наблюдательных исследований было: 9 когортных исследований (включая 3 ретроспективных исследования), 9 серий случаев, 2 поперечных исследования, 1 исследование случай-контроль и 1 отчет о клиническом случае [20]. Использованы материалы метаанализа «ВИЧ-инфекция и риск смерти от COVID-19», который рассмотрел 10 исследований,

охвативших 18122370 пациентов с COVID-19, из которых 41113 были с ВИЧ-инфекцией, а 18081257 не имели ВИЧ-инфекции [25].

Результаты и их обсуждение. Имеющиеся на сегодняшний день данные не свидетельствуют о том, что ЛЖВ имеют более высокую восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2. Большее влияние на заболеваемость имеет наличие сопутствующих заболеваний, а также социальные аспекты, такие как доступность медицинской помощи [26, 27].

Мнения по поводу клинических проявлений и тяжести течения COVID-19 у ЛЖВ неоднозначны [28, 29, 30]. Так в обзоре, рассматривающем 730 пациентов с ВИЧ с коинфекцией COVID-19, где мужчин было 79,4%, средний возраст 49,11 года. Низкое количество клеток CD4 (<200 клеток / мм³) было зарегистрировано у 87 из 470 пациентов (18,5%), а вирусная нагрузка была выше 50 копий / мл у 41 из 393 пациентов (10,4%). Число пациентов, получавших антиретровирусные препараты, составило 708, что составляет 97,2% всех случаев. 81,9% пациентов с коинфекцией имели симптомы инфекции COVID-19 от легких до умеренных, тяжелые симптомы были диагностированы в 18,1% случаев. Сопутствующие заболевания включали: артериальную гипертензию 26,3%, индекс массы тела более 30 кг/м² 14,8%, сахарный диабет 12,5%, почечные заболевания 12,1%, сердечно-сосудистые заболевания 11,5%, заболевания печени 10,1%. Наиболее частыми симптомами инфекции COVID-19 были кашель (37,7%), лихорадка (37,5%) и одышка (24,7%). 90,6% выздоровели и 9,4% умерли. Схемы антиретровирусной терапии были сгруппированы в 4 подкатегории (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [НИОТ], нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [ННИОТ], ингибиторы протеазы [PI] и ингибиторы переноса цепи интегразы [INSTI]). На момент постановки диагноза значительно более высокая доля лиц с COVID-19 (44,6%) получали схему на основе тенофовира (НИОТ), тогда как 32,4% получали INSTI. Авторами сделан вывод, что показатели тяжести COVID-19 у пациентов с ВИЧ были сопоставимы с таковыми в общей популяции. В тоже время пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, включая гипертонию, ожирение, сахарный диабет, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания респираторной системы, заболевания печени и злокачественные новообразования связаны с плохим прогнозом у ЛЖВ, включая риск смерти [20].

В другом ретроспективном когортном исследовании, включавшем 10922 ЛЖВ (средний возраст 53 года, 90,5% мужчины, 19% употребляли инъекционные наркотики, 95,2% получали антиретровирусную терапию, 94,4% имели ВИЧ-РНК<50 копий/мл, среднее количество CD4 составляло 595 клеток/мкл), смертные случаи были зарегистрированы в 9,5% у ЛЖВ, а у лиц без ВИЧ-инфекции в 11,4%. Авторами сделан вывод, что хорошо контролируемая ВИЧ-инфекция не меняет клинических проявлений и не ухудшает клинические исходы госпита-

лизации по поводу инфекции COVID-19 у ЛЖВ [31, 32, 33].

Отмечены более высокие показатели смертности от инфекции COVID-19 у ЛЖВ по сравнению с людьми без ВИЧ-инфекции африканского (188 против 122/100000) и азиатского (131 против 77/100000) происхождения [34].

В обзоре публикаций, включающем 36 исследований, где возраст ЛЖВ был старше 20 лет, при наличии высоких показателей выраженности инфекционного процесса, большинство пациентов было полностью излечено от инфекции COVID-19 [35]. Авторами делается вывод, что пациенты с ВИЧ на поздних стадиях (3 и 4) заболевания, у которых число CD4 низкое, могут демонстрировать менее серьезные симптомы инфекции COVID-19 вследствие уменьшения степени тяжести иммунных реакций и проявлений цитокинового шторма [36, 37, 38].

В метаанализе [25], который рассмотрел 10 исследований, включавших 18122370 пациентов с COVID-19, из которых 41113 были ЛЖВ, а 18081257 не имели ВИЧ-инфекции, показано, что ЛЖВ имеют более высокий риск смерти от COVID-19, чем лица без ВИЧ-инфекции (OR=1,252, 95% ДИ 1,027-1,524). Анализ подгрупп показал, что ЛЖВ имеют более высокий риск смерти от COVID-19, чем лица без ВИЧ-инфекции в США (OR=1,520, 95% ДИ 1,252-1,845) и в Южной Африке (OR=1,122, 95% ДИ 1,032-1,220), в тоже время в Соединенном Королевстве не было обнаружено значимой связи (OR=0,878, 95% ДИ 0,657-1,174).

Исследование, проведенное в Нью-Йорке выявило, что по сравнению со всеми ЛЖВ Нью-Йорка и всеми жителями Нью-Йорка, у которых диагностирован COVID-19, более высокая доля ЛЖВ с COVID-19 была у лиц более старшего возраста, мужского пола, чернокожих или латиноамериканцев, проживавших в районах с высокой бедностью и имевших по крайней мере одно хроническое заболевание (58,9%). Эти пациенты чаще госпитализировались, поступали в отделения интенсивной терапии и имели более высокую смертность [39]. У большинства ЛЖВ с инфекцией COVID-19, имевших неблагоприятные исходы, связанные с COVID-19, отмечался уровень CD4<500 клеток/мкл [40, 41].

В обзорах [42, 43] рассмотрены публикации, касающиеся сопутствующих инфекций и суперинфекций у пациентов с SARS-Cov-2, однако, четкое разграничение между ними не проводится, в тоже время делается вывод о более неблагоприятных исходах у лиц с сочетанной патологией, что совпадает с мнением авторов других публикаций [44, 45, 46, 47].

Из-за увеличения числа случаев COVID-19 во всем мире и глобального спроса на лечение некоторые противовирусные препараты против ВИЧ оказались в центре внимания. Это обусловлено тем, что во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2004 году, было отмечено, что ни один из 19 пациентов с ВИЧ / СПИДом, получающих АРТ, не заразился SARS, несмотря на тесный

контакт с пациентами с SARS [48]. Возникла гипотеза о том, что использование АРТ может предотвратить развитие SARS и потенциально может снизить тяжесть и смертность при COVID-19. Различные противовирусные препараты, включая рибавирин, ремдесивир, софосбувир, галидесивир и тенофовир (НИОТ), показали потенциальную активность против SARS-CoV-2 путем связывания с его RdRp. Этот результат согласуется с предыдущими исследованиями, предполагающими, что НИОТ ингибируют RdRp COVID-19 и, следовательно, могут быть эффективными против инфекции COVID-19 [49]. Однако, в других публикациях не предоставлено убедительных доказательств эффективности АРТ против инфекции SARS-CoV-2 [50].

Альтернативные подходы к лечению инфекции COVID-19 возникли вследствие открытия антител против ВИЧ-1, что позволило использовать эти фундаментальные знания для быстрой разработки антител против SARS-CoV-2. Моноклональные антитела, используемые для лечения тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, были выделены несколькими лабораториями в рекордно короткие сроки с помощью методов, которые были впервые применены для открытия антител к ВИЧ-1 [51].

Эпидемия ВИЧ-инфекции и пандемия COVID-19, которые одновременно поразили человечество, являются серьезным испытанием для систем здравоохранения всех стран. Существовало мнение, что из-за нарушения иммунной защиты вследствие основного заболевания, в том числе у пациентов, получающих лечение, пациенты с ВИЧ подвержены более высокому риску развития тяжелых форм COVID-19. Однако, по данным большинства публикаций, показатели тяжести COVID-19 у ЛЖВ были сопоставимы с таковыми в общей популяции. В отдельных статьях встречается информация, что более тяжелое течение и смертельные исходы инфекции COVID-19 у ЛЖВ чаще встречались у лиц африканского и азиатского происхождения, например в США и ЮАР, что не отмечено в Соединенном Королевстве. В тоже время пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, включая гипертонию, ожирение, сахарный диабет, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания органов дыхания, заболевания печени и злокачественные новообразования, проживание в бедных районах ассоциируются с плохим прогнозом у пациентов с COVID-19, включая риск смерти.

Что касается тяжести течения инфекции COVID-19, то ЛЖВ на поздних стадиях (3 и 4) заболевания, у которых число CD4 низкое, могут демонстрировать менее серьезные симптомы инфекции COVID-19 вследствие уменьшения степени тяжести иммунных реакций и проявлений цитокинового шторма. В тоже время развитие инфекций и суперинфекций у ЛЖВ с SARS-Cov-2 ухудшает исходы заболевания.

Отсутствие эффективных противовирусных препаратов для лечения инфекции COVID-19 вызвало

появление предположения о том, что использование АРТ может предотвратить развитие SARS и снизить тяжесть и смертность COVID-19, однако в изученных публикациях не предоставлено убедительных доказательств эффективности АРТ против инфекции SARS-CoV-2.

Фундаментальные знания, полученные в результате исследования антител против ВИЧ-1, были применены для быстрой разработки антител против SARS-CoV-2. В настоящее время моноклональные антитела широко используются для лечения тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2.

Заключение. Результаты этого обзора свидетельствуют о том, что клинические исходы COVID-19 у пациентов с коинфекцией ВИЧ и без нее сопоставимы. ЛЖВ с ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями, а также лица старших возрастных групп, входят в группу высокого риска COVID-19, что следует учитывать с целью предотвращения неблагоприятных исходов. Учитывая изменчивую природу COVID-19, пациентам с ВИЧ все же следует рекомендовать принимать дополнительные меры предосторожности и использовать средства индивидуальной защиты. Несмотря на отсутствие доказательств эффективности антиретровирусных препаратов против COVID-19, контролируемые пациенты с ВИЧ с неопределяемой вирусной нагрузкой, по-видимому, имеют лучший прогноз, чем пациенты без контроля. Необходимо дальнейшее изучение влияния инфекции COVID-19 на пациентов с ВИЧ.

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. Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. – Москва: Гранат, 2013. – 696 с. [Bartlett Dzh, Redfiled R, Fam P, Mazus AI. Klinicheskie aspekty VICH-infekcii [Clinical manifestations of HIV infection]. Moskva: Granat [Moscow: Granat]. 2013; 696 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-93439-298-8
2. Либман Г., Макадон Х. Дж. ВИЧ-инфекция. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 560 с. [Libman G, Makadon KH. VICH-infekczija [HIV infection]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2013; 560 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-1761-4
3. Покровский В.В. (ред.). ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 696 с. [Pokrovskij VV (ed.). VICH-infekcija i SPID. Nacional'noe rukovodstvo [HIV infection and AIDS. National guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2020; 696 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-5421-3
4. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации [VICH-infekcija u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii [HIV infection in adults. Clinical guidelines].

- Moskva [Moscow]. 2020; 230 с. (In Russ.]. <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020>
5. Костинов М.П., Чучалин А.Г. (ред.). Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. – Москва: Атмосфера, 2016. – 128 с. [Kostinov MP, Chuchalin AG (eds.). *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoj medicine* [Guidelines for clinical immunology in respiratory medicine]. Moskva: Atmosfera [Moscow: Atmosfera]. 2016; 128 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-902123-70-5
 6. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395 (10224): 565-574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8
 7. Tan W, Zhao X, Ma X, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases – Wuhan, China 2019–2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2 (4): 61–62. DOI: 10.46234/ccdcw2020.017
 8. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016; 24 (6): 490–502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
 9. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv*. 2020. Published online Jan 23. DOI: 10.1101/2020.01.22.914952
 10. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization: official site. <https://covid19.who.int> (access date: 23.03.2022)
 11. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. World Health Organization: official site. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (access date: 02.05.2022)
 12. Dawei W, Bo H, Chang H, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061-1069. DOI:10.1001/jama.2020.1585
 13. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430-436. DOI:10.1038/s41586-020-2521-4
 14. COVID-19 Daily Deaths. NHS England: official site. <https://www.england.nhs.uk/statistics/statistical-work-areas/covid-19-daily-deaths/> (access date: 02.05.2022)
 15. COVID-19 Report. ICNARC. Intensive Care National Audit & Research Centre: site. <https://web.archive.org/web/20200425133758/https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports> (access date: 02.05.2022)
 16. Coronavirus (COVID-19) in the UK. GOV.uk. Coronavirus (COVID-19) cases in the UK: site. <https://web.archive.org/web/20200502045059/https://coronavirus.data.gov.uk/> (access date: 02.05.2022)
 17. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 179. DOI: 10.1186/s13054-020-02902-w
 18. Public Health England. Disparities in the risk and outcomes from COVID-19. London. 2020; 92 p. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/908434/Disparities_in_the_risk_and_outcomes_of_COVID_August_2020_update.pdf (access date: 02.05.2022)
 19. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (5): 436-438. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3
 20. Massarva T. Clinical outcomes of COVID-19 amongst HIV patients: a systematic literature review. *Epidemiol Health*. 2021; 43: e2021036. Published online May 17. DOI: 10.4178/epih.e2021036
 21. Woodward WC. Can you explain AIDS and how it affects the immune system? How does HIV become AIDS? *Scientific American*: site. Published 1999 Nov 28. URL: <https://www.scientificamerican.com/article/can-you-explain-aids-and/> (access date: 02.05.2022)
 22. Cooper TJ, Woodward BL, Alom S, Harky A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Med*. 2020; 21 (9): 567–577. DOI: 10.1111/hiv.12911
 23. COVID-19 and HIV. IAPAC: site. URL: <https://www.iapac.org/education/hiv-covid-19/> (access date: 02.05.2022)
 24. HIV and COVID-19 Basics. CDC. Centers for Disease Control and Prevention: site. https://www.cdc.gov/hiv/basics/covid-19.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fhiv.html (access date: 02.05.2022)
 25. Dong Y, Li Zh, Ding Sh, et al. HIV infection and risk of COVID-19 mortality: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (26): e26573. DOI: 10.1097/MD.00000000000026573
 26. Brown LB, Spinelli MA, Gandhi M. The interplay between HIV and COVID-19: summary of the data and responses to date. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021; 16 (1): 63-73. DOI: 10.1097/COH.0000000000000659
 27. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020; 7 (5): e314-e316. DOI:10.1016/S2352-3018(20)30111-9
 28. Inciarte A, Gonzalez-Cordon A, Rojas J, et al. Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic COVID-19 in adults living with HIV: a single-center, prospective observational study. *AIDS*. 2020; 34 (12): 1775-1780. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002643
 29. Etienne N, Karmochkine M, Slama L, et al. HIV infection and COVID-19: risk factors for severe disease. *AIDS*. 2020; 34 (12): 1771–1774. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002651
 30. Diez C, Del Romero-Raposo J, Mican R, et al. COVID-19 in hospitalized HIV-positive and HIV-negative patients: A matched study. *HIV Medicine*. 2021; 22 (9): 867-876. DOI: 10.1111/hiv.13145
 31. Berenguer J, Ryan P, Rodriguez-Bano J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26 (11): 1525-1536. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.024
 32. Boule A, Davies MA, Hussey H, et al. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis* 2021; 73 (7): e2005-2015. DOI: 10.1093/cid/ciaa1198
 33. Sigel K, Swartz T, Golden E, et al. Coronavirus 2019 and people living with human immunodeficiency virus: outcomes for hospitalized patients in New York City. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (11): 2933-2938. DOI: 10.1093/cid/ciaa880
 34. Brown AE, Croxford SE, Sara E, et al. COVID-19 mortality among people with diagnosed HIV compared to those without during the first wave of the COVID-19 pandemic in England. *HIV Medicine*. 2022; 23 (1): 90-102. DOI: 10.1111/hiv.13167
 35. Alinaghi S, Karimi A, Mohsseni PM, et al. The clinical outcomes of COVID-19 in HIV-positive patients: A systematic review of current evidence. *Immun Inflamm Dis*. 2021; 9 (4): 1160-1185. DOI: 10.1002/iid3.497

36. Cooper TJ, Woodward B, Alom S, Harky A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Med.* 2020; 21(9): 567-577. DOI: 10.1111/hiv.12911
37. Laurence J. Why aren't people living with HIV at higher risk for developing severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *AIDS Patient Care STDS.* 2020; 34 (6): 247-248. DOI: 10.1089/apc.2020.29005
38. Cabello A, Zamorro B, Nistal S, et al. COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 310-315. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.060
39. Braunstein SL, Lazar R, Wahnich A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection among people with human immunodeficiency virus in New York City: A population-level analysis of linked surveillance data. *Clin Infect Dis.* 2021; 72 (12): e1021-e1029. DOI: 10.1093/cid/ciaa1793
40. Meyerowitz EA, Kim AY, Ard KL, et al. Disproportionate burden of COVID-19 among racial minorities and those in congregate settings among a large cohort of people with HIV. *AIDS.* 2020; 34 (12): 1781-1787. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002607
41. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors Associated with Hospital Admission and Critical Illness Among 5279 People With Coronavirus Disease 2019 in New York City: Prospective Cohort Study. *BMJ.* 2020; 369: m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
42. Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia (Nathan).* 2021; 13 (1): 5. DOI: 10.1186/s41479-021-00083-w
43. McIntosh K. Coronaviruses. <https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses/print> (access date: 12.03.2020)
44. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-19 cases. *Virus Res.* 2020; 285: 198005. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198005
45. Verduyn M, Allou N, Gazaille V, et al. Co-infection of dengue and COVID-19: a case report. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14 (8): e0008476. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008476
46. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Inf Secur.* 2020; 81 (2): 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
47. Gudipati S, Brar I, Murray S, et al. Descriptive analysis of patients living with HIV affected by COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020; 85 (2): 123–126. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002450
48. Chen XP, Cao Y. Consideration of highly active antiretroviral therapy in the prevention and treatment of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004; 38 (7): 1030-1032. DOI: 10.1086/386340
49. Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): a molecular docking study. *Life Sci.* 2020; 253: 117592. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117592
50. Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, et al. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. *J Int AIDS Soc.* 2020; 23 (4): e25489. DOI: 10.1002/jia2.25489
51. Mendoza P, Lorenzi JCC, Gaebler C. COVID-19 antibody development fueled by HIV-1 broadly neutralizing antibody research. *Curr Opin HIV AIDS.* 2021; 16 (1): 25-35. DOI: 10.1097/COH.0000000000000657

ОЦЕНКА РИСКОВ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 И СЛУЧАИ НЕРАЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ЧЕРЕШНЕВА НАТАЛЬЯ ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-4821-6890, AUTHOR ID: 6975-2356; канд. фарм. наук, зав. аптекой Государственного бюджетного учреждения Республики Марий Эл «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн», 424037, Россия, Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 24; ст. преподаватель кафедры «Фармация» ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», 424031, Россия, Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 60, тел. 8-927-88-33-221, e-mail: Natapharm@mail.ru

Реферат. Введение. Пандемия коронавирусной инфекции вызвала во всем мире значительное увеличение числа госпитализаций. Госпитальная летальность среди пациентов в возрасте от 70 до 79 лет достигала 35%, а для пациентов старше 80 лет более 60%. Тяжесть COVID-19 тесно связана с сопутствующими заболеваниями. Вспышка COVID-19 вызвала необходимость разработки лекарств для борьбы с пандемией, а как альтернатива лечения использовались известные препараты не по прямому назначению. Применение лекарств с недоказанной эффективностью особенно опасно у лиц с серьезными сердечными заболеваниями и может привести к летальному исходу.

Цель. На основании анализа историй болезней пациентов с COVID-19 выявить зависимость тяжести течения заболевания от возраста и массы тела, сравнить полученные результаты с данными литературы и выявить случаи нерационального назначения лекарственных препаратов. **Материалы и методы.** Были проанализированы истории болезней 334 пациентов, находящихся на лечении в перепрофилированном инфекционном стационаре с диагнозом COVID-19. Пациенты были разделены на 2 группы: лица в возрасте 60 лет и старше (группа 1) и лица моложе 60 лет (группа 2). Были рассчитаны статистические данные: для показателей, имеющих нормальное распределение, результаты рассчитывались в виде среднего арифметического, у остальных в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные переменные были представлены в виде количества или процента. При оценке непараметрических величин рассчитывали критерий χ^2 для таблиц 2x2 (критерий согласия Пирсона). Максимально значимой величиной принималось значение $\chi^2 = 3,84$ (при степени свободы d.f.=1; $p < 0,05$). **Результаты и их обсуждение.** Анализ показал, что лица моложе 60 лет реже имеют тяжелое течение болезни (33,8%), чем лица в возрасте 60 лет и старше (45,6%). Продолжительность пребывания в стационаре пожилых пациентов составляет $10,7 \pm 2,58$ койко/дней, у молодых $9,8 \pm 2,21$. Статистически значимой зависимости тяжести заболевания от массы тела не выявлено. Установлено, что практически всем пациентам назначалось 5 препаратов: омепразол, парацетамол, амброксол, гепарин и ацетилсалициловая кислота. Выявлены случаи нерационального назначения лекарственных препаратов: фавипиравир, парацетамол, интерферон- α , ацетилсалициловая кислота, барицитиниб. **Заключение.** Терапия COVID-19 должна проводиться при тщательной оценке назначаемых лекарственных препаратов на предмет потенциальных лекарственных взаимодействий и/или дополнительных побочных эффектов.

Ключевые слова: пожилой пациент, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пандемия, госпитализация, заболеваемость, нерациональная лекарственная терапия.

Для ссылки: Черешнева Н.Д. Оценка рисков тяжелого течения COVID-19 и случаи нерационального назначения лекарственных препаратов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.122-128. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).122-128.

RISK ASSESSMENT OF THE SEVERE COURSE OF COVID-19 AND CASES OF IRRATIONAL PRESCRIBING OF MEDICATIONS

CHERESHNEVA NATALIA DMITRIEVNA, ORCID ID: 0000-0003-4821-6890, AUTHOR ID: 6975-2356, C. Med. Sci., Pharmacy Director, Republican Clinical Hospital of War Veterans, Russian Federation, 424037, Yoshkar-Ola, 24 Osipenko Str.; Assistant Professor, Mari State University, Russian Federation, 424031, Yoshkar-Ola, 60 Osipenko Str., cell 8-927-88-33-221, e-mail: Natapharm@mail.ru

Abstract. Introduction. The coronavirus infection pandemic has caused a significant increase in hospitalizations worldwide. Hospital mortality among patients aged 70 to 79 years was as high as 35%, and for patients older than 80 years more than 60%. The severity of COVID-19 is closely related to comorbidities. The COVID-19 outbreak necessitated the development of drugs to combat the pandemic, and known off-label drugs were used as an alternative treatment. The use of drugs with unproven efficacy is especially dangerous in individuals with serious heart disease and can be fatal. **Aim.** To reveal the dependence of severity of the disease on age and body weight on the analysis of COVID-19 patient charts, to compare the obtained results with the literature data and to identify cases of irrational prescribing of drugs. **Material and methods.** Case reports of 334 patients treated at a reassigned infectious disease hospital with COVID-19 were analyzed. Patients were divided into 2 groups: those aged 60 years and older (group 1) and those younger than 60 years (group 2). Statistics were calculated: for indicators having normal distribution the results were calculated as arithmetic mean, for the rest as median and interquartile range, categorical variables were presented as number or percentage. For nonparametric variables, we calculated the χ^2 criterion for 2x2 tables (Pearson's goodness-of-fit test). The maximum significance value was $\chi^2 = 3.84$ (with degree of freedom d.f.=1; $p < 0.05$). **Results and discussion.** Analysis showed that individuals under 60 years of age were less likely to have a severe course of the disease (33.8%) than those aged 60 years or older

(45.6%). The duration of hospital stay in older patients was 10.7 ± 2.58 bed/days, in younger patients 9.8 ± 2.21 . Statistically significant dependence of disease severity on body weight was not revealed. It was found that almost all patients were prescribed 5 drugs: omeprazole, paracetamol, ambroxol, heparin and acetylsalicylic acid. There were cases of irrational prescription of the following drugs: favipiravir, paracetamol, interferon- α , acetylsalicylic acid, baricitinib. **Conclusion.** COVID-19 management should be performed with careful evaluation of the prescribed medications for potential drug interactions and/or additional side effects.

Keywords: Elderly patient, new coronavirus infection, COVID-19, pandemic, hospitalization, morbidity, irrational drug therapy.

For reference: Cheresheva N.D. Risk assessment of the severe course of COVID-19 and cases of irrational prescribing of medications. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022. 15(5):122-128. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).122-128.

Введение. Пандемия коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), вызванная новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), привела к значительному увеличению числа госпитализаций с двусторонней пневмонией с полиорганным поражением [1]. Госпитальная летальность колебалась от менее 5% среди пациентов моложе 40 лет до 35% для пациентов в возрасте от 70 до 79 лет и более 60% для пациентов в возрасте от 80 до 89 лет [2-7]. Тяжесть COVID-19 тесно связана с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания дыхательной системы. Вопрос о том, вносят ли эти сопутствующие заболевания особый вклад в патогенез SARS-CoV-2, или они в первую очередь являются индикаторами биологического возраста, остается открытым [8]. После возраста и гематологического рака ожирение является следующим важным фактором риска смерти от COVID-19, подобно диабету 2 типа [9]. При ожирении проявляется гиперреактивность иммунной системы, нарушение метаболических реакций и неблагоприятное воздействие ожирения на функцию легких, уменьшение объема форсированного выдоха и форсированной жизненной емкости легких [10]. Вспышка новой инфекции COVID-19 вызвала необходимость разработки лекарственных средств для борьбы с постоянно растущей пандемией. Для лечения инфекции COVID-19 на этапе создания специфических средств в качестве альтернативы использовались уже известные препараты не по прямому назначению [11]. Широкое назначение и использование лекарств с недоказанной эффективностью и безопасностью для лечения COVID-19 противоречит рациональному использованию лекарств — краеугольному принципу фармакотерапии, выдвинутому Всемирной организацией здравоохранения в 1985 году. Такое нерациональное использование лекарств особенно опасно у лиц с серьезными сердечными заболеваниями и может привести к летальному исходу [12]. В статье представлен опыт работы инфекционного стационара в период пандемии, особенности течения заболевания у пожилых и лиц с сопутствующей патологией, а также дан анализ нерационального назначения лекарственных препаратов.

Цель исследования. На основании анализа историй болезней пациентов с новой коронавирусной инфекцией выявить зависимость тяжести течения заболевания от возраста и массы тела, сравнить полученные результаты с данными литературы и

выявить случаи нерационального назначения лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Были проанализированы истории болезней 334 пациентов, находящихся на лечении в перепрофилированном инфекционном отделении стационара с диагнозом COVID-19 новая коронавирусная инфекция. Пациенты были разделены на 2 группы: лица в возрасте 60 лет и старше (группа 1) и лица моложе 60 лет (группа 2). Были рассчитаны статистические данные: для показателей, имеющих нормальное распределение, результаты рассчитывались в виде среднего арифметического, у остальных в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные переменные были представлены в виде количества или процента. При оценке непараметрических величин рассчитывали критерий χ^2 для таблиц 2x2 (критерий согласия Пирсона). Максимально значимой величиной принималось значение $\chi^2 = 3,84$ (при степени свободы d.f.=1; $p < 0,05$). Подготовка графиков была выполнена в редакторе Excel 2013.

Результаты и их обсуждение. Доля лиц в возрасте 60 лет и старше составила 61,1% (204 человека), из них 137 (67,2%) женщин и 67 (32,8%) мужчин. Доля лиц моложе 60 лет составила 38,9% (130 человек), из них 80 (61,5%) женщин и 50 (38,5%) мужчин. Средний возраст пожилых пациентов составил 71,6 с интерквартильным размахом от 65 до 77; средний возраст молодых пациентов составил 48 лет с интерквартильным размахом от 40,25 до 56. У всех пациентов диагностирована внебольничная двусторонняя пневмония.

Вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР-диагностики (полимеразной цепной реакции) выявлен только у 85 пожилых пациентов (41,7%) и у 47 пациентов моложе 60 лет (36,2%). Низкий процент выявления вируса обусловлен продолжительностью заболевания: чем больше дней прошло с момента заражения, тем менее вероятно выявление вируса в носоглотке (из нее берется мазок для ПЦР-теста), к тому моменту вирус уже спускается в легкие и в мазке не обнаруживается.

Анализ зависимости тяжести течения заболевания от возраста показал, что лица моложе 60 лет реже имеют тяжелое течение болезни - 44 человека (33,8%), чем лица в возрасте 60 лет и старше - 93 человека (45,6%). Различия в двух группах было статистически значимо ($\chi^2 = 9,190$; d.f.=1; $p < 0,01$).

Продолжительность пребывания пожилых пациентов в стационаре также достоверно выше, чем лиц моложе 60 лет и составляет в среднем

10,7±2,58 койко/дней у пожилых и 9,8±2,21 койко/дней у молодых (p<0,05).

Анализ зависимости массы тела от возраста показал, что у 144 пожилых пациентов (70,6%) в возрасте 60 лет и старше отмечается избыточная

масса тела или ожирение, тогда как у молодых этот показатель составил 87 человек (66,9%). Сопряженности наличия избыточной массы тела / ожирения с возрастом не было ($\chi^2=0,5001$; d.f.=1; p<0,5). Результаты анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты анализа зависимости массы тела пациента от возраста

Table 1

Results of the analysis of the relationship between body weight and age

Типы массы тела	Индекс массы тела (кг/м ²)	60 лет и старше		Моложе 60 лет		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальная / дефицит	18,5-24,9 / <18,5	60	29,4	43	33,1	103	30,8
Избыточная / ожирение	≥25,0	144	70,6	87	66,9	231	69,2
Всего	X	204	100	130	100	334	100

Тяжелое течение при избыточной массе тела было у 66 (71%) пациентов пожилого и у 33 (75 %) молодого возраста. Средней степени тяжести при избыточной массе тела заболевание отмечалось у

79 (71,2%) пациентов в возрасте 60 лет и старше и 54 (62,8%) пациентов моложе 60 лет. Достоверной зависимости тяжести течения новой коронавирусной инфекции от массы тела не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Результаты анализа зависимости степени тяжести течения COVID-19 от массы тела пациента

Table 2

Results of the analysis of the relationship between the severity of the course of COVID-19 and body weight

Типы массы тела	Тяжелое течение				Средней степени тяжести			
	≥60		<60		≥60		<60	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальная / дефицит	27	29,0	11	25,0	32	28,8	32	37,2
Избыточная / ожирение	66	71,0	33	75,0	79	71,2	54	62,8
Всего	93	100	44	100	111	100	86	100
Статистика	$\chi^2 = 0,242$; d.f.=1; p<0,7				$\chi^2 = 1,552$; d.f.=1; p<0,3			

При анализе зависимости количества проведенных койко/дней (к/дн.) в стационаре от массы тела установлено, что у пожилых пациентов с нормальной массой тела продолжительность пребывания в стационаре составляет 10,8±2,2 к/дн., а избыточной - 10,9±2,5 к/дн. У пациентов в

возрасте моложе 60 лет эти показатели соответственно 9,4±2,0 и 10,0±2,3 к/дн. Полученные результаты говорят об отсутствии прямой зависимости между массой тела и длительностью стационарного лечения (p>0,05). Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Длительность пребывания больного в стационаре в зависимости от массы тела

Table 3

Length of hospital stay depending on body weight

Типы массы тела	60 лет и старше (n=204)	Моложе 60 лет (n=130)
Нормальная / дефицит	10,8±2,2	9,4±2,0
Избыточная / ожирение	10,9±2,5	10,0±2,3
Статистика	p>0,05	p>0,05

У пожилых наиболее часто встречаются болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением – 145 (71,1%) пациентов, другие болезни сердца (фибрилляция предсердий, другие нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность) у 84 (41,2%) пациентов, сахарный диабет у 44 (21,6%) пациентов, ишемическая болезнь сердца у 30 (14,7%) пациентов. В группе лиц моложе 60 лет также на

первом месте стоят болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением - у 51 (39,2%) пациентов, болезни органов пищеварения у 24 (18,5%) пациентов, другие болезни сердца у 23 (17,7%) пациентов и сахарный диабет у 12 (9,2%) пациентов. У 47 пациентов (36,2%) моложе 60 лет и у 9 пациентов (4,4%) старше 60 лет не было сопутствующей патологии ($\chi^2 = 57,327$; d.f.=1; p<0,0001) (табл. 4).

Presence of concomitant pathology in patients hospitalized with COVID-19

№ п/п	Код по МКБ-10	Класс болезни	60 лет и старше		Моложе 60 лет	
			Абс.	%	Абс.	%
1	I10-I15	Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	145	71,1	51	39,2
2	I30-I52	Другие болезни сердца	84	41,2	23	17,7
3	E10-E14	Сахарный диабет	44	21,6	12	9,2
4	I20-I25	Ишемическая болезнь сердца	30	14,7	1	0,8
5	K00-K93	Болезни органов пищеварения	20	9,8	24	18,5
6	I60-I69	Цереброваскулярные болезни	19	9,3	3	2,3
7	J00-J99	Болезни органов дыхания	14	6,9	6	4,6
8	I80-I89	Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках	11	5,4	4	3,1
9	C00-D48	Новообразования	9	4,4	3	2,3
10		Другие заболевания	30	14,7	23	17,7
11		Нет сопутствующей патологии	9	4,4	47	36,2
		ВСЕГО	204	100	130	100

Лечение COVID-19 проводилось в соответствии с протоколами Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12». Исследование показало, что для лечения основного заболевания были использованы 32 лекарственных препарата. Практически всем пациентам в возрасте 60 лет и старше и моложе 60 лет назначалось 5 препаратов: омега-3 (99,5% и 98,5%

соответственно), парацетамол (99% и 100%), амброксол (97,1% и 97,7%), гепарин (95,6% и 99,2%) и ацетилсалициловая кислота (93,6% и 98,5%). Также многим пациентам назначался дексаметазон в виде инъекций (70,1% и 64,6%) с последующим переходом на таблетированную лекарственную форму (20,6% и 28,5%). Препарат интерферон-α назначался в 35,3% и 39,2% случаев соответственно (рис. 1).

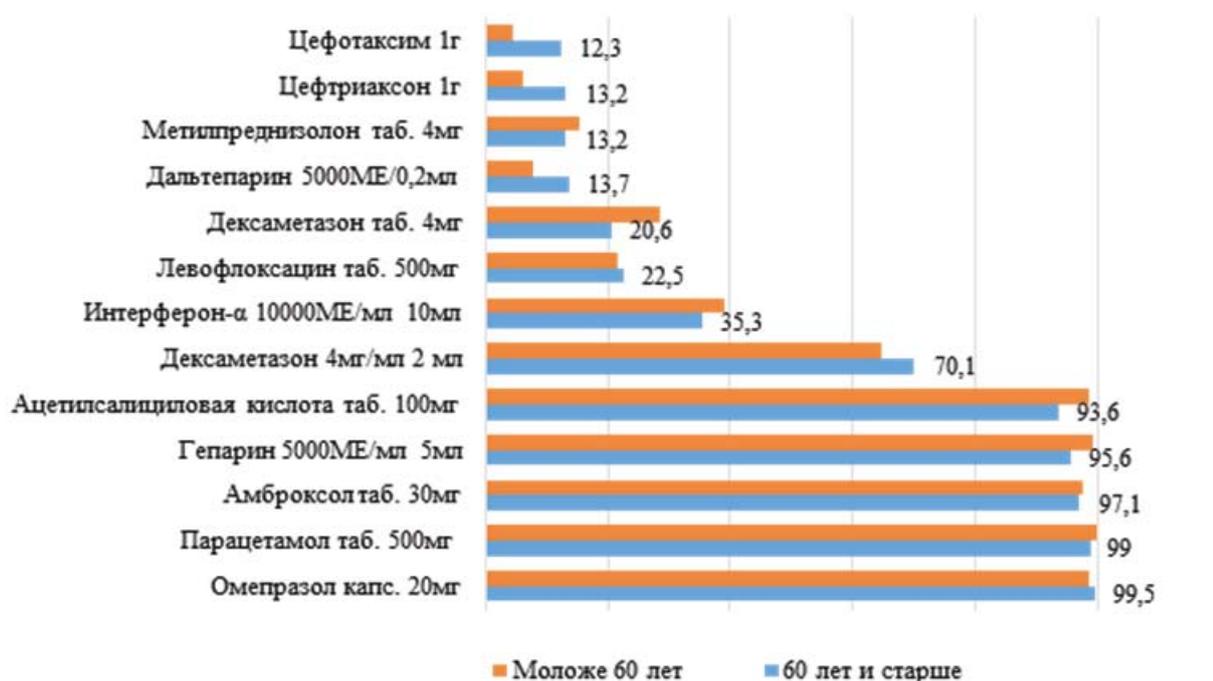


Рис. 1. Назначение лекарственных препаратов для лечения COVID-19, %

Fig. 1. Prescribing medications to treat COVID-19, %

Для проведения этиотропной терапии на современном этапе в стационарных условиях при лечении среднетяжелого течения COVID-19 рекомендо-

вано использовать фавипиравир и ремдесивир, а для лечения тяжелого течения только ремдесивир. Фавипиравир был назначен только в 1% случаев (2

человека) в возрасте 60 лет и старше и в 3,1% случаев (4 человека) у лиц моложе 60 лет при среднем течении заболевания. Не было ни одного случая назначения ремдесивира. Длительность терапии фавипиравиром составляет 10 дней, фактически курс у пожилых был $2 \pm 0,25$ дня, у лиц моложе 60 лет $5,9 \pm 1,1$ дней, таким образом, назначение фавипиравира можно считать нерациональным.

Интерфероны- α/β (ИФН- α/β) типа I представляют собой противовирусные препараты широкого спектра действия, оказывающие как прямое ингибирующее действие на репликацию вируса, так и поддерживающие иммунный ответ на чистую вирусную инфекцию [13]. Терапия ИФН- $\alpha 2b$, сокращает продолжительность выделения вируса. Преимущество ИФН- $\alpha 2b$ перед блокаторами интерлейкина-6 (IL-6) заключается в том, что ИФН воздействует на причину (SARS-CoV-2), а не только на симптомы (IL-6) [14, 15]. Согласно методическим рекомендациям Минздрава РФ интраназальные формы ИФН- α назначаются только в амбулаторных условиях. У всех госпитализированных больных была средняя или тяжелая степень тяжести инфекции, тем не менее ИФН- α назначался 129 (99,2%) молодых и 72 (35,3%) пожилых. Согласно инструкции по применению ИФН- α назначается в суточной дозе 15000-18000 МЕ в течение 5 дней от первых признаков заболевания, фактически он назначался в суточной дозе 6000 МЕ $8,4 \pm 1,9$ дней у пожилых и $7,6 \pm 1,9$ дней у молодых. Таким образом, для лечебного эффекта ИФН- α суточной дозы было недостаточно.

COVID-19 сопровождается повышением свертываемости крови. Исследования, проведенные Tang N., выявили повышение D-димера $\geq 0,5$ мг/л только у 46,4% госпитализированных пациентов [16]. При COVID-19 рекомендуется как можно раньше начинать профилактическую антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ), чтобы предотвратить тромботические явления и повреждение органов [17]. Исследование показало, что совместно с нефракционированным гепарином (НФГ) или НМГ назначалась ацетилсалициловая кислота (АСК). В низких дозах (от 75 до 325 мг/день) АСК оказывает противовоспалительное и антитромботическое действие, что может воздействовать на прокоагулянтные и тромбоэмболические респираторные явления, вызванные COVID-19 [18]. Но сочетание АСК с НФГ повышает риск кровотечения вследствие нарушения функции тромбоцитов, повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, вытеснения антикоагулянтов (не-

прямых) из связи с белками плазмы крови. Ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг назначалась 128 (98,5%) молодым в течение $9,0 \pm 2,2$ дней при длительности госпитализации $9,8 \pm 2,2$ дней и 191 (93,6%) пожилым в течение $9,7 \pm 2,8$ дней при длительности госпитализации $10,7 \pm 2,6$ дней. В работах Lopes R.D., de Barros E Silva P.G.M, Furtado R.H.M. и др. доказано, что небезопасно использование пероральных антикоагулянтов прямого действия у госпитализированных пациентов с COVID-19, у которых нет показаний к приему пероральных антикоагулянтов, основанных на доказательствах [19].

Барицитиниб оказывает биохимическое ингибирующее действие на человеческие Numb-ассоциированные киназы, ответственные за размножение вируса SARS-CoV-2, снижает количество цитокинов и биомаркеров, участвующих в патофизиологии COVID-19. Эффективность 14-дневной терапии барицитиниба подтверждена рандомизированными исследованиями Marconi V.C., Ramanan A.V. и др. [20]. Барицитиниб был назначен 7 (3,4%) пациентам в возрасте 60 лет и старше в течение $5,7 \pm 1,2$ дней и 12 (9,2%) пациентам моложе 60 лет в течение $3,1 \pm 0,6$ дней, что говорит о нерациональном применении данного препарата.

Роль ингибиторов протонной помпы (ИПП) в прогрессировании инфекции SARS-CoV-2 до сих пор полностью не изучена. В большинстве опубликованных работ подчеркивается, что их применение как до, так и во время госпитализации может представлять собой фактор риска течения заболевания с точки зрения тяжести и летальности [21-25]. Омепразол был назначен с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений 203 (99,5%) пациентам в возрасте 60 лет и старше в течение $10,6 \pm 2,5$ дней при длительности госпитализации $10,7 \pm 2,6$ дней и 128 (98,5%) пациентов в возрасте моложе 60 лет в течение $9,8 \pm 2,3$ дней при длительности госпитализации $9,9 \pm 2,2$ дней. Таким образом, частота назначений омепразола не имеет доказательной базы. Парацетамол, рекомендованный для лечения в амбулаторных условиях, назначался в стационаре по 500 мг 1 раз в сутки 202 (99%) пожилым в течение $10,2 \pm 2,4$ дней при длительности госпитализации $10,6 \pm 2,5$ дней и 130 (100%) пациентам более молодого возраста в течение $9,5 \pm 2,1$ дней при длительности госпитализации $9,8 \pm 2,2$ дней. Рекомендованная длительность терапии парацетамолом не более 5-7 дней, поэтому его назначение в течение всей длительности госпитализации нерационально (табл. 5).

Выявленные случаи нерациональных назначений лекарственных препаратов

Таблица 5

Detected cases of irrational prescribing of medications

Table 5

ЛП	Длительность курса по инструкции ЛП	60 лет и старше		Длительность госпитализации, к/дн	Длительность терапии, дн.
		Число пациентов			
		абс.	%		
Омепразол	14-56	203	99,5	$10,7 \pm 2,6$	$10,6 \pm 2,5$

Парацетамол	5-7	202	99	10,6±2,5	10,2±2,4
Интерферон-α	5	72	35,3	9,7±1,9	8,4±1,9
Ацетилсалициловая кислота	длительно	191	93,6	10,7±2,6	9,7±2,8
Фавипиравир	10	2	1,0	8,5±4,5	2±0,25
Барицитиниб	7-14	7	3,4	10±2,3	5,7±1,2
Моложе 60 лет					
ЛП	Длит. курса по инструкции ЛП	Число пациентов		Длительность госпитализации, к/дн	Длительность терапии, дн.
		абс.	%		
Омепразол	14-56	128	98,5	9,9±2,2	9,8±2,3
Парацетамол	5-7	130	100	9,8±2,2	9,5±2,1
Интерферон-α	5	129	99,2	9,3±2,1	7,6±1,9
Ацетилсалициловая кислота	длительно	128	98,5	9,8±2,2	9,0±2,2
Фавипиравир	10	4	3,1	11,5±1,5	5,9±1,1
Барицитиниб	7-14	12	9,2	10,4±3,1	3,1±0,6

Заключение. Проведенное исследование достоверно подтверждает имеющиеся в литературе данные о том, что у пожилых людей COVID-19 чаще протекает в тяжелой форме и длительность госпитализации у них выше. Достоверной зависимости тяжести течения новой коронавирусной инфекции от массы тела не выявлено. Анализ назначений лекарственных препаратов при COVID-19 показал, что встречаются случаи назначения лекарств с недоказанной эффективностью или нерациональное назначение (несоблюдение суточных и курсовых доз), поэтому необходима тщательная оценка назначаемых лекарственных препаратов на предмет потенциальных лекарственных взаимодействий и/или дополнительных побочных эффектов.

Прозрачность исследования. Спонсорской поддержки исследование не имело. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автору принадлежит разработка концепции, дизайна исследования и написание рукописи. Автор не получал гонорар за исследование.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Литература / References.

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; 324 (8): 782-793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
2. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052-2059. DOI:10.1001/jama.2020.6775
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan,

China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

4. Arachchilage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1233–1234. DOI: 10.1111/jth.14768
5. Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. *Platelets*. 2020; 31: 490–496. DOI: 10.1080/09537104.2020.1754383
6. Gao L, Jiang D, Wen XS, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res*. 2020; 21: 83. DOI: 10.1186/s12931-020-01352-w
7. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020; 55 (5): 2000524. DOI: 10.1183/13993003.00524-2020
8. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (10): 9959-9981. DOI: 10.18632/aging.103344
9. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, et al. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16 (7): 341-342. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
10. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020; 142 (1): 4-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
11. Hamer M, Kivimäki M, Gale CR, et al. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 184-187. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.059
12. Paumgarten FJR, Oliveira ACAX. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Cien Saude Colet*. 2020; 25 (9): 3413-3419. DOI: 10.1590/1413-81232020259.16792020
13. Wang BX, Fish EN. Global virus outbreaks: Interferons as 1st responders. *Semin Immunol*. 2019; 43 (6): 101300. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101300
14. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 11: 1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061

15. Pereda R, González D, Rivero HB, et al. Therapeutic Effectiveness of Interferon- α 2b Against COVID-19: The Cuban Experience. *J Interferon Cytokine Res.* 2020; 40 (9): 438-442. DOI: 10.1089/jir.2020.0124
16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (4): 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
17. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5): 1023-1026. DOI: 10.1111/jth.14810
18. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, et al. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? *Drugs.* 2020; 80 (14): 1383-1396. DOI: 10.1007/s40265-020-01365-1
19. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021; 397 (10291): 2253-2263. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4
20. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (12): 1407-1418. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3
21. Zippi M, Fiorino S, Budriesi R, et al. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2021; 9 (12): 2763-2777. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i12.2763
22. Luxemburger H, Sturm L, Biever P, et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? *J Intern Med.* 2021; 289 (1): 121-124. DOI: 10.1111/joim.13121
23. Price E, Treacher DF. Reduced gastric acidity, proton pump inhibitors and increased severity of COVID-19 infections. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 73. DOI: 10.1186/s13054-021-03497-6
24. Yozgat A, Kasapoğlu B, Can G, et al. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor for mortality in patients hospitalized for COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2021; 51 (3): 1675-1681. DOI: 10.3906/sag-2103-80
25. Ramachandran P, Perisetti A, Gajendran M, et al. Pre-hospitalization proton pump inhibitor use and clinical outcomes in COVID-19. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 34 (2): 137-141. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002013

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЧЕТКОЙ МАТЕМАТИКИ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫМИ РЕШЕНИЯМИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

ЛЯПИН ВИТАЛИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9034-1727; докт. мед. наук, профессор кафедры управления, политики и права ЧУОО ВО «Омская гуманитарная академия», Россия, 644050, Омск, ул. 4-я Челюскинцев, 2А, тел: +7-381-229-00-87, e-mail: upp@omga.su

МАРЕНКО ВАЛЕНТИНА АФНАСЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7288-9353; канд. техн. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории методов представления и преобразования информации Института математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения РАН, Россия, 630090, Новосибирск, пр. Ак. Коптюга, 4. тел. 8-902-677-39-13, e-mail: marenko@ofim.oscsbras.ru

НЕСТЕРОВА КЛИМЕНТИНА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9793-7179; Scopus Author ID: 8555826800; докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-381-295-70-01, e-mail: klnesterova@gmail.com

НЕСТЕРОВА АННА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-2637-855X; канд. мед. наук, врач-оториноларинголог, Заместитель главного врача по медицинской и научной части ООО «ЛОП Центр. Хирургия головы и шеи», Россия, 119034, Москва, ул. Новосущёвская, 21. тел. +7-495-477-45-34, e-mail: annamedical@gmail.com

МИРАКЯН РУБЕН ГАРЕГИНОВИЧ, ORCID: 0000-0003-3563-2308, канд. мед. наук, врач-оториноларинголог, руководитель клиники ООО «ЛОП Центр. Хирургия головы и шеи». Россия, 119034, Москва, ул. Новосущёвская, 21. тел. +7-495-477-45-34, e-mail: rgmirakyan@lormedcentr.ru

ЕЛОХОВА ЮЛИЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID: 0000-0003-3455-6878, канд. биол. наук, доцент кафедры физической культуры и спорта Омского государственного аграрного университета, Россия, 644008, Омск, Институтская площадь, 1. тел. +7-903-926-44-24, e-mail: yua.elokhova@omgau.org

Реферат. Введение. Пандемия Covid-19, охватившая мир с начала 2020 г., изменила организационные основы оказания амбулаторной помощи и психологию пациентов. Недостаточно обоснованные медико-социальные решения вели к возрастанию недовольства граждан уровнем оказания медицинской помощи. Математическое моделирование играет большую роль в понимании процессов развития пандемии и поддержки принятия управленческих решений. **Цель работы** – обоснование выбора оптимального решения по управлению качеством оказания амбулаторной медицинской помощи в период пандемии с применением математического моделирования. **Материал и методы.** Материалом для исследования служили сведения о различных аспектах работы поликлиник из 871 анкеты опроса граждан г. Омска разных возрастных категорий: 1-ая группа до 25-лет (n=145), 2-ая группа – 25-55 лет (n=540), 3-я группа – свыше 55 лет (n=186). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Методология исследования основана на теории нечетких множеств, математическом моделировании, применении когнитивного подхода и симплициального анализа. **Результаты и их обсуждение.** Выявлены факторы, влияющие на степень неудовлетворенности медицинским обслуживанием. Сформирована когнитивная карта причинно-следственных связей между ними, проведен ее симплициальный анализ и вычислительный эксперимент по определению тенденций развития неудовлетворенностью медобслуживанием в период пандемии. Выявлены гендерные и возрастные различия, показывающие, в частности, что у молодых мужчин этот показатель больше (0,6), чем у женщин (0,48), но с возрастом различия сглаживаются. Выявлены различия ведущих факторов, влияющих на удовлетворенность граждан медобслуживанием в поликлинике в допандемийный период и во время пандемии. При этом определено, что наиболее значимыми факторами будет грамотная маршрутизация на уровне регистратуры и кабинета общего приема и оптимизация режима работы поликлиники. **Заключение.** Использование когнитивных технологий и математического моделирования позволяет прогнозировать тенденции развития неудовлетворенности медобслуживанием при изменении отдельных его факторов и является обоснованием быстрого выбора медико-социального решения по устранению недостатков, что чрезвычайно важно в период пандемии.

Ключевые слова: здравоохранение, организация медицинского обслуживания, пандемия, нечеткое множество, когнитивная модель.

Для ссылки: Ляпин В.А., Маренко В.А., Нестерова К.И. Применение нечеткой математики для управления медико-социальными решениями в период // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.129-136. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).129-136.

APPLICATION OF FUZZY MATHEMATICS TO MANAGE MEDICAL AND SOCIAL DECISIONS DURING A PANDEMIC

LYAPIN VITALY A., ORCID ID: 0000-0002-9034-1727; D. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Management, Politics and Law, Omsk Humanitarian Academy, Russia, 644050, Omsk, st. 4th Chelyuskintsev, 2A, tel: 8-381-229-00-87, e-mail: upp@omga.su

MARENKO VALENTINA A., ORCID ID: 0000-0001-7288-9353; C. Tech. Sci., associate professor, Senior researcher. Laboratory of methods for representation and transformation of information of the Sobolev Institute of mathematics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russia, 630090, Novosibirsk, Ac. Koptyuga, 4. tel: 8-902-677-39-13, e-mail: marenko@ofim.oscsbras.ru

NESTEROVA KLIMENTINA I., ORCID ID: 0000-0002-9793-7179; Scopus Author ID: 8555826800; D. Med. Sci., Professor of the Department of ENT, Omsk State Medical University, Russia, 644099 Omsk, st. Lenina, 12, tel. 8-381-295-70-01, e-mail: klnesterova@gmail.com

NESTEROVA ANNA A., ORCID ID: 0000-0002-2637-855X; C. Med. Sci., ENT doctor, Deputy for medical and scientific part of "ENT Center. Head and Neck Surgery". Russia, 119034, Moscow, ul. Novosushchevskaya, d. 21. tel. 8-495-477-45-34, e-mail: annamedical@gmail.com

MIRAKYAN RUBEN G., ORCID ID:0000-0003-3563-2308, Cand. medical Sci., ENT doctor, head of the "ENT Center. Head and Neck Surgery". Russia, 119034, Moscow, ul. Novosushchevskaya, 21. tel. 8-495-477-45-34, e-mail: rgmirakyan@lormedcentr.ru

YELOKHOVA YULIA A. ORCID ID: 0000-0003-3455-6878, C. Biol. Sci., Associate Professor of the Department of Physical Culture and Sports, Omsk State Agrarian University. Russia, 644008, Omsk, Institutskaya Square, 1. tel.: +7-903-926-4424, e-mail: yua.elokhova@omgau.org

Abstract. Introduction. The Covid-19 pandemic, which began in early 2020, has changed the organizational foundations of outpatient care and the psychological mindset of patients. Insufficiently informed medical and social decisions led to increasing citizen dissatisfaction with the level of medical care. Mathematical modeling plays a major role in understanding pandemic processes and supporting management decision making. **Aim.** The aim is substantiation of the choice of the optimal solution for managing the quality of outpatient medical care during a pandemic using mathematical modeling. **Material and methods.** The material was information about various aspects of the work of polyclinics from 871 questionnaires of a survey of citizens of the city of Omsk of different age categories: group 1 up to 25 years old (n=145), group 2 - 25-55 years old (n=540), group 3 - over 55 years old (n=186). The study protocol was approved by the center's local ethics committee. Written informed consent was obtained from each participant to participate in the study. The research methodology is based on the theory of fuzzy sets, mathematical modeling, the use of a cognitive approach and simplicial analysis. **Results and discussion.** Factors influencing the degree of dissatisfaction with medical care have been identified. Possible causal relationships between them are constructed in the form of a cognitive map. A simplicial analysis of the formed cognitive structure and a computational experiment were carried out to observe trends in the development of dissatisfaction with medical care during a pandemic. Gender and age differences were revealed, showing, in particular, that young men have a higher degree of dissatisfaction with medical care (0.6) than women (0.48), but these differences smooth out with age. It was revealed, among other things, that with the improvement of the factor «work schedule of the polyclinic», the factor «dissatisfaction with medical care» is reduced by 2 times. It has been proven that the more significant for the satisfaction of the patient with medical care in the outpatient clinic will be its competent routing at the level of the registry and the general reception room. **Conclusion.** The use of cognitive technologies and mathematical modeling makes it possible to predict trends in the development of dissatisfaction with medical care when its individual factors change. This is the rationale for the rapid choice of a medical and social solution to eliminate deficiencies, which is extremely important during a pandemic.

Key words: healthcare, organization of medical care, pandemic, fuzzy set, cognitive model.

For reference: Lyapin V.A., Marenko V.A., Nesterova K.I., Nesterova A.A., Mirakyan R.G., Yelokhova Yu.A. Application of fuzzy mathematics to manage medical and social decisions during a pandemic. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):129-136. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).129-136.

Введение. Пандемия коронавирусной инфекции, охватившая мир с начала 2020 г., изменила не только организационные основы оказания амбулаторной помощи, но и психологию пациентов. Она потребовала более быстрой реакции в принятии управленческих решений, которые в ряде случаев носили спонтанный характер и вели к возрастанию недовольства граждан уровнем оказания медицинской помощи.

Оценка степени удовлетворенности медицинской помощью является важной социальной компонентой деятельности учреждений здравоохранения, но она не позволяет прогнозировать результаты тех или иных организационных решений и принятия корректирующих и, тем более, предупреждающих действий.

Большую роль в понимании процессов развития пандемии и поддержки принятия медико-социальных решений играют различные модели, оценивающие не только экономическую эффективность принимаемых мер, но и состояние людей в этот сложный период. Понятия «модель» и «моделирование» выступают как метод представления объекта, явления или процесса и как метод верификации [1], основанный на человеческом опыте, способности оценивать ситуации альтернативными способами [2]. Конкретная модель зависима от задач, решаемых субъектом [3], и учитывает его индивидуальное мнение [4]. Оно позволяет структурировать знания о проблеме с субъективных позиций, систематизировать и преобразовывать их в форму, удобную для анализа [5]. При этом используемые диаграммы являются активными компонентами абстрактных ментальных фигур в рабочей памяти,

которые сопровождают восприятие и доставляют схематизирующие идеи [6].

Разработана схема новой экономической модели в условиях социальной изоляции, которая базируется на рациональности индивидов, добровольно выбирающих и соблюдающих режим самоизоляции. К основным показателям модели относятся ограничение внешних связей, принудительная цифровизация всех отраслей экономики, активное развитие онлайн рынков и площадок, рост социальной ответственности бизнеса и др. [7].

С помощью технологии систем компьютерного автоматизированного анализа, алгоритмов распознавания образов, измерения и идентификации состояния больных создана прогностическая информационная модель расчета динамики развития инфекционных заболеваний, позволяющая определить группы, где они наиболее опасны [8]. Изучаются медико-социальные факторы формирования коморбидной патологии у отдельных групп больных [9]. Исследуется распространенность депрессивных расстройств и показатели эмоционального благополучия населения в период пандемии [10]. Эволюционная модель депрессии А.В. Васильевой (2021) предполагает адаптацию людей к неблагоприятным жизненным обстоятельствам, характеризуемым ограниченным доступом к ресурсам жизнеобеспечения. Заболевшим гражданам предлагается помощь с применением медикаментозных средств и психологических способов реабилитации [11]. Зарубежными исследователями для реагирования системы здравоохранения при пандемии создано программное средство, которое позволяет получать

конкретные результаты при имитации различных сценариев эпидемиологической обстановки. Программа позволяет определять дефицит или излишки ресурсов для каждого выбранного региона. А также проводить сравнительный анализ доступности ресурсов и последствий их использования при различных стратегиях [12]. Опираясь на кейсы лихорадки Эбола и гриппа, Т. Rhodes с соавт. (2020) построены и исследованы несколько моделей пандемии для реагирования на возникающие ситуации. Предлагается итеративно-адаптивный подход к моделированию пандемий, который предусматривает обдумывание и итеративное вмешательство в ситуации, развивающейся в условиях неопределенности [13]. Используемые понятия модели и моделирования стали неотъемлемой частью современных научных исследований. Анализ когнитивной модели позволяет в ряде случаев принимать взвешенные и математически обоснованные управленческие решения [14]. Обзор научных статей по проблеме показал, что основным инструментом исследователей – дифференциальные уравнения и математическая статистика.

Цель работы – обоснование выбора оптимального решения по управлению качеством оказания амбулаторной медицинской помощи в период пандемии с применением математического моделирования.

Материал и методы. Для построения и анализа моделей, характеризующих влияние существенных факторов среды жизнедеятельности на степень неудовлетворенности медобслуживанием населения в период пандемии использовались исходные данные, полученные из анкетирования взрослого населения г. Омска.

Респондентам предлагалось ответить на вопросы анкеты, которая включала сведения о различных аспектах работы поликлиник, в том числе: неудовлетворенность работой поликлиники в целом; графиком работы поликлиники; работой регистратуры; работой узких специалистов; работой лечебных кабинетов; наличием фактов нетактичного отношения к пациентам; наличием нареканий на обслуживание пациентов на дому; наличием фактов незаконной оплаты медицинских услуг; наличием отрицательного отношения к диспансеризации и др. Перечисленные «аспекты работы поликлиник» являются названиями связанных компонент, каждая из которых оценивается (-1 балл). Исходные данные получены от трех групп граждан разных возрастных категорий: 1-ая группа до 25-лет (n=145), 2-ая группа – 25-55 лет (n=540), 3-я группа – свыше 55 лет (n=186).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Гипотеза исследования состоит в том, что «степень неудовлетворенности медобслуживанием» зависит от гендерного признака. Для ее подтверждения проведено формирование и анализ графических моделей, использован метод нечетких множеств, который относится к методам искусственного интеллекта.

Моделирование проведено с использованием следующих процедур:

1. Сортировка исходных данных от минимального значения до максимального.
2. Разбивка диапазона значений на интервалы.
3. Подсчет количества данных в интервалах как частот их встречаемости.
4. Подсчет количества данных с накоплением.
5. Деление данных с накоплением на максимальное значение из диапазона данных.
6. Размещение полученных значений на координатной плоскости.

Визуализация вычислений осуществлена с применением программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных выборочной совокупности из 871 анкет позволил оценить уровень общей удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи в период самоизоляции при пандемии Ковид-19. Результаты построения нечетких моделей представлены на рисунках 1-4 с учетом гендерного признака.

На рисунке 1 приведены две модели для мужчин и женщин в возрасте до 25 лет. На оси абсцисс – исходные данные в баллах, на оси ординат – функция принадлежности, которая показывает степень выраженности исследуемого свойства (в нашем случае «степень неудовлетворенности медобслуживанием»).

Пример 1. Пусть мужчина и женщина набрали при анкетировании одинаковое число баллов, равное (-8). На оси ординат мы получаем два значения, которые показывают, что у молодых мужчин «степень неудовлетворенности медобслуживанием» больше (0,6), чем у женщин (0,48) в 1,3 раза (рис. 1А). Пример 2. Рассмотрим показатели неудовлетворенности, если функция принадлежности $\mu = 0,7$. При этом оценочные значения неудовлетворенности для женщин около (-9,5 балла), а для мужчин – (-8,5 балла) (рис. 1Б).

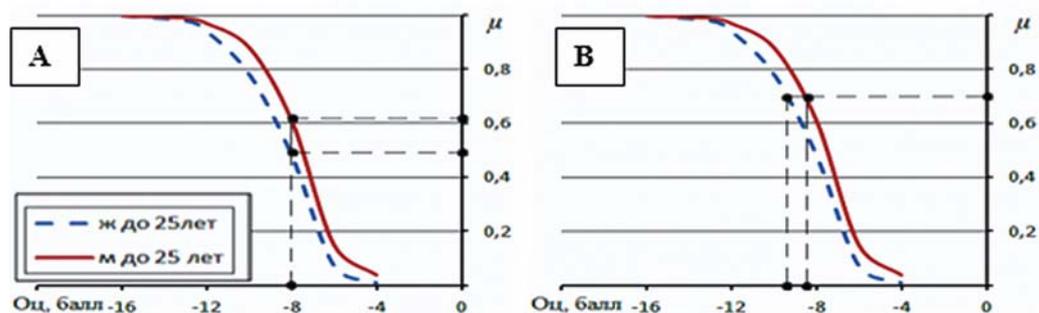


Рис. 1. Модели неудовлетворенности медобслуживанием для лиц в возрасте до 25 лет: А - при балльной оценке (-8); Б - при $\mu = 0,7$

Fig. 1. Models of dissatisfaction with medical care for people under the age of 25: А - at score (-8); Б - at $\mu = 0,7$

Эти результаты соответствуют другим исследованиям, описывающим гендерные и возрастные различия при изучении проблем в сфере здравоохранения. Так, С.А.Суслин (2018) отмечает, при изучении качества медицинского обслуживания в условиях городской многопрофильной больницы именно молодые пациенты в возрасте 18-29 лет в 30% случаев были не удовлетворены диагностическим процессом, причем доля лиц мужского пола преобладала на 13% над женским [15].

Такие особенности молодых пациентов можно связать с недостаточным личным опытом и непониманием процесса работы любых социальных

организаций. Причем, как видно в нашем исследовании, чем больше неудовлетворенность респондента, тем больше выражена асимметрия по гендерному признаку в сторону мужского пола.

В средней возрастной группе у лиц 25-55 лет при более позитивной общей оценке такая асимметрия сохраняется только при умеренно выраженном «недовольстве», и практически нивелируется при всех остальных оценках. Модель на рисунке 2, показывает, что «степень неудовлетворенности медобслуживанием» мужчинами 2-ой возрастной группы больше, чем женщинами этой группы в основном при оценках от (-10) до (-12) баллов.

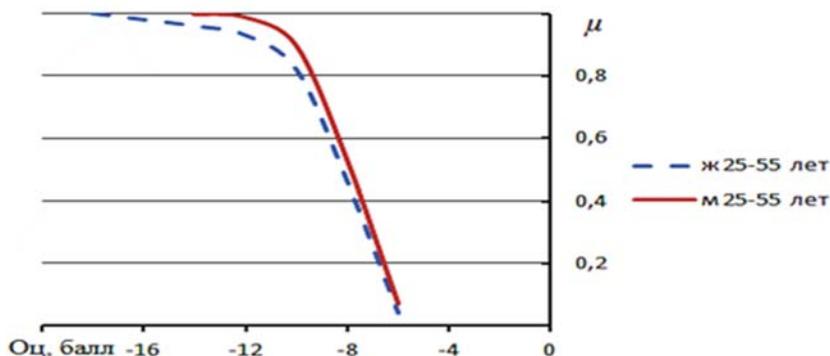


Рис. 2. Модели неудовлетворенности медобслуживанием лиц в возрасте 25 – 55 лет

Fig. 2. Models of dissatisfaction with medical care of persons aged 25-55 years

А модели для мужчин и женщин 3-ей возрастной группы практически одинаковы (рис. 3), хотя только в этой группе «недовольство» женщин больше при

оценках от (-6) до (-9) баллов. И, в целом, диапазон значений у женщин средней и старшей возрастных групп больше, чем у мужчин этого же возраста.

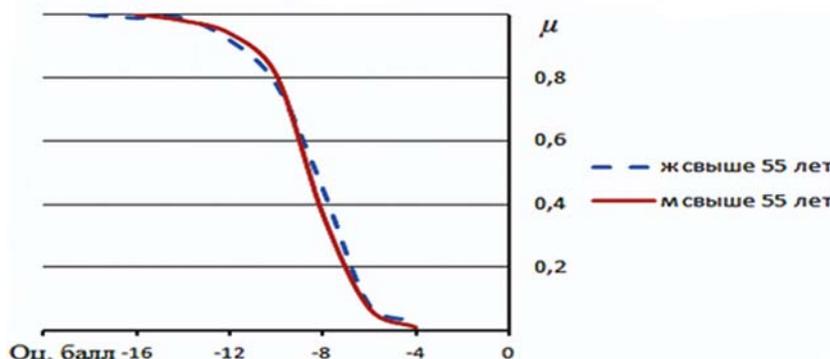


Рис. 3. Модели неудовлетворенности медобслуживанием лиц в возрасте свыше 55 лет

Fig. 3. Patterns of dissatisfaction with medical care of people over the age of 55

Метод нечетких множеств показал, что эти основные тенденции полностью соответствуют высказанной гипотезе зависимости степени неудовлетворенности медобслуживанием от гендерного признака, а также от возраста, но не от условий пандемии.

Создание когнитивных моделей позволяет формализовать субъективные представления исследователя о реальности путем построения новых логико-семантических образов [5, 16]. Для этого информацию о проблеме представили

схематически (рис. 4) и провели ее когнитивный анализ. На приведенной схеме мы видим, что на неудовлетворенность пациентами медобслуживанием могут влиять все 9 факторов, но внутри модели имеются также и связи между этими факторами. Для выявления латентных связей между факторами проводили симплициальный анализ, использующий понятия симплекса и симплициальных комплексов K_x и K_y . Симплексом называется предельно минимальный случай какого-либо события.



Рис. 4. Фрагмент когнитивной модели «степень неудовлетворенности медобслуживанием»
 Fig. 4. A fragment of the cognitive model "the degree of dissatisfaction with medical care"

Комплекс $KX(Y, R)$ имел одиннадцать симплексов с разной связностью от максимальной до равной нулю. Вид структурного вектора показал, что комплекс $KX(Y, R)$ сильно связан для большого и малого значений $-q_8$ и q_1 , соответственно, а для промежуточных распадается на несвязные компоненты.

На уровне связности комплекса $q=8$ имелся один компонент $\{x_1\}$, он соответствовал фактору «степень неудовлетворенности медобслуживанием» (строка 1 когнитивной модели на рис. 4), т.е. целевому назначению настоящего исследования. Далее последовательно понижался уровень связности на единицу, выявлялись соответствующие симплексы, и проверялось условие их объединения.

На уровне $q=1$ имелся связный компонент $\{x_1 \times x_2 \times x_4\}$, который показал, что, изменяя факторы x_2 – «график работы поликлиники», x_4 – «работа узких специалистов», можно управлять «степенью неудовлетворенности медобслуживанием».

Высокую значимость показал комплекс $KY(X, R)$, анализ которого также выявил наличие сильных связей только для большого и малого значений. Этот комплекс содержал 6 единиц, с наибольшей связностью на уровне $q=5$, где имелся один компонент $\{x_{10}\}$, который соответствовал фактору «распределение очередности приема».

На уровне $q=1$ имелся связный компонент $\{x_{10} \times x_2 \times x_4\}$, который показал, что, изменяя факторы x_2 – «график работы поликлиники», x_4 – «работа узких специалистов», можно управлять фактором x_{10} – «распределение очередности приема».

Проведенный симплициальный анализ позволил сделать вывод, что фактор «очередность приема», который соответствует вершине орграфа V_{10} с симплексом наибольшей размерности, можно выбрать в качестве управляющего для всей когнитивной структуры «степень неудовлетворенности медобслуживанием».

Практическая значимость этого вывода полностью подтверждается результатами многочисленных доподземных опросов населения: низкий уровень удовлетворённости работой врачей-специалистов, связанный с их нехваткой или отсутствием в медучреждениях, называют в числе основных негативных факторов, влияющих на проблемы здравоохранения в самых различных регионах России [15, 17].

Эти результаты симплициального анализа легли в основу авторского программного средства, разработанного с применением численных методов и кроссплатформенной технологии [18, 19], позволяющего имитировать в режиме «ускоренного времени» изменения факторов в любых комбинациях и прогнозировать степень неудовлетворенности медицинским обслуживанием при каждом варианте. Программа была апробирована в период пандемии Ковид-19, и результаты вычислительного эксперимента для условий пандемии отличались от базовых.

Имитация ухудшения факторов с 1 по 10 путем внесения импульсов по (-1) условной единицы во все управляющие вершины орграфа, получаемых на нескольких шагах вычислений, увеличивает до 5 единиц «степень неудовлетворенности медобслуживанием».

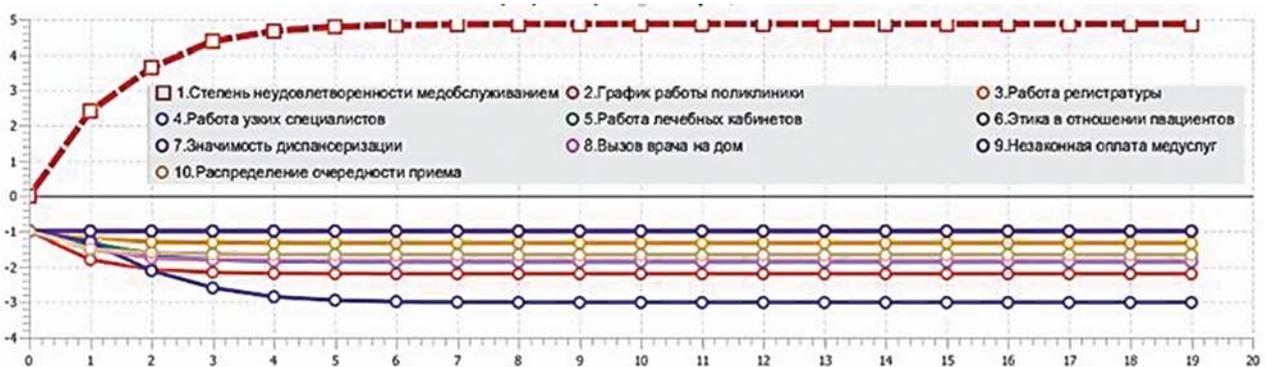


Рис. 5. Неудовлетворенность медицинским обслуживанием при имитации ухудшения факторов 1 – 10
 Fig. 5. Dissatisfaction with medical care while simulating deterioration of factors 1 – 10

Напротив, при улучшении отдельных факторов мы можем не только прогнозировать общий результат, но и оценивать значимость каждого фактора для устранения недостатков в работе медицинского учреждения (рис.6). Так улучшение графика работы поликлиники на 1 условную единицу прогнозирует уменьшение неудовлетворенности медобслуживанием в 2 раза. Значительно повышается значение таких факторов, как «очередность

приема» - в 2,9 раза, «работа регистратуры» - в 2,5 раза. А вот работа и полнота кадрового состава «узких» специалистов будет оказывать меньшее влияние на целевой фактор, чем в допандемийный период - неудовлетворенность медобслуживанием уменьшается незначительно, всего в 1,34 раза с 5 условных единиц до 3,5, для «работы лечебных кабинетов», «диспансеризации» и «этики общения» этот показатель еще ниже - в 1,25 раза.

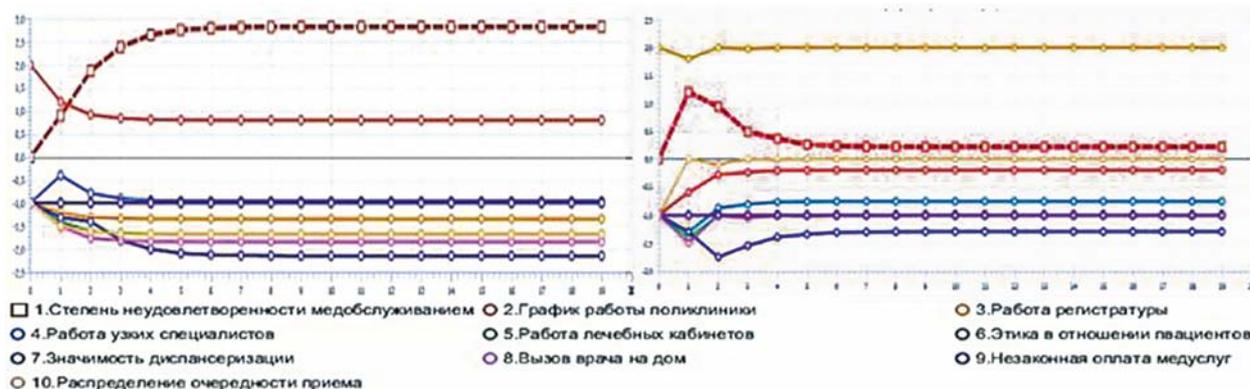


Рис. 6. Неудовлетворенность медицинским обслуживанием при имитации улучшения факторов 2 и 3

Fig. 6. Dissatisfaction with medical care while simulating improvement in factor 2 and 3

Использование авторского программного средства позволило определить факторы 2, 3 и 10 как наиболее значимые для организации работы поликлиники в период пандемии. Их

улучшение прогнозирует наиболее существенное повышение удовлетворенности граждан лечебно-диагностическим процессом – в 12 раз (рис. 7).

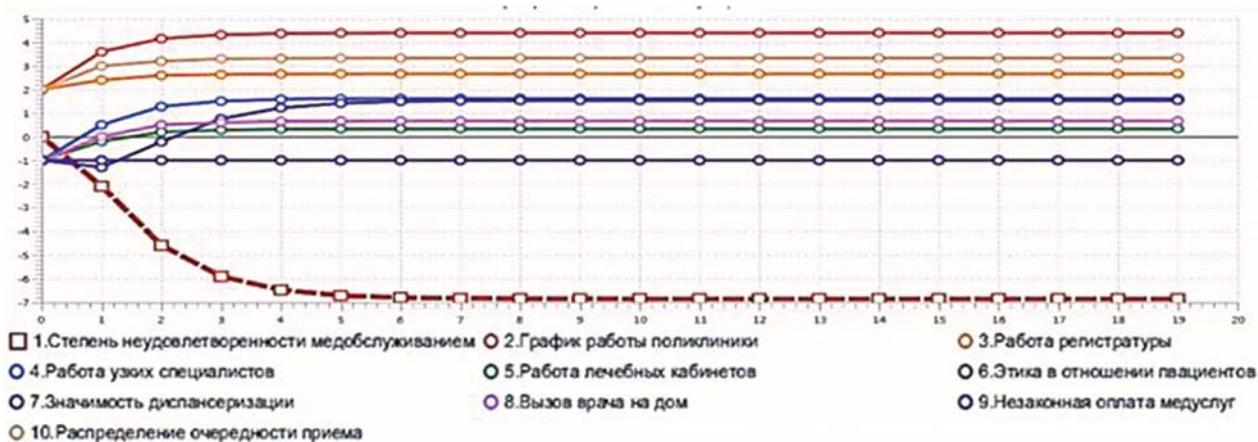


Рис. 7. Неудовлетворенность медицинским обслуживанием при имитации улучшения факторов 2,3,10

Fig. 7. Dissatisfaction with medical care while simulating improvement in factors 2, 3, 10

В соответствии с полученными данными организационные усилия администрации были направлены на оптимизацию режима работы поликлиники и особенно регистратуры и создания службы информаторов на входе в поликлинику для распределения потоков пациентов без изменения графика работы «узких» специалистов и пр. При этом не удалось кардинально изменить распределение очередности приема. Однако даже эти принятые меры позволили улучшить удовлетворенность граждан медобслуживанием в 8,4 раза, что близко к целевому показателю.

Заключение. 1. Использование метода нечетких множеств и когнитивного моделирования показали, что в формировании степени неудовлетворенности медобслуживанием имеются некорректируемые и корректируемые факторы. К некорректируемым относятся пол и возраст респондентов, к корректируемым – уровень управленческих решений в организации работы медучреждения.

2. Тенденция зависимости уровня неудовлетворенности медобслуживанием по гендерно-возрастному признаку сохраняется независимо от наличия или отсутствия пандемии.

3. На основе результатов симплициального анализа модели неудовлетворенности медицинским обслуживанием разработано авторское программное средство с применением численных методов и кроссплатформенной технологии, позволяющее имитировать в режиме «ускоренного времени» изменения любых факторов в любых комбинациях и прогнозировать результат при каждом варианте.

4. Результаты вычислительного эксперимента показали, что влияние отдельных факторов на «неудовлетворенность медобслуживанием» для условий пандемии отличалась от базовых. Влияние графика приема и кадрового состава «узких» специалистов, полнота диспансеризации, работа лечебных кабинетов, этика общения значительно снизили свое влияние, в то время как распределение потоков пациентов, их маршрутизация и очередность приема стали основными точками приложения для принятия управленческих решений.

Использование когнитивных технологий и математического моделирования позволяет оптимизировать управление качеством оказания медицинской помощи. Симплициальный анализ сформированной когнитивной структуры и вычислительный эксперимент по прогнозированию тенденций развития неудовлетворенности медобслуживанием при изменении отдельных его факторов является обоснованием быстрого выбора медико-социального решения по устранению недостатков, что чрезвычайно важно в период пандемии, т.к. регулирует не только организационные основы оказания амбулаторной помощи, но и учитывает психологию пациентов.

Прозрачность исследования. Работа выполнена в рамках государственного задания ИМ СО РАН, проект FWNF-2022-0016. 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. Суходолов А.П., Маренко В.А. К вопросу использования математического моделирования в разработке теории медиасферы // Вопросы теории и практики журналистики. – 2018. – Т.7, №1. – С. 5-23. [Sukhodolov AP, Marenko VA. K voprosu ispol'zovaniya matematicheskogo modelirovaniya v razrabotke teorii mediasfery [On the issue of mathematical modelling and developing a theory of the media sphere]. Voprosy teorii i praktiki zhurnalistiki [Questions of theory and practice of journalism]. 2018; 7(1): 5-23. (In Russ.). DOI: 10.17150/2308-6203.2018.7(1).5-23
2. Dąbrowska E, Divjak D. Cognitive Linguistics - A Survey of Linguistic Subfields. Berlin, Boston: De Gruyter Mouton; 2019; 248. DOI: 10.1515/9783110626452
3. Langacker R.W. Discourse in Cognitive Grammar. Cognitive Linguistics. 2001; 12(2): 143-188. DOI: 10.1515/cogl.12.2.143
4. Багишева Н.В., Моисеева М.В., Викторова И.А. и др. Качество жизни как интегральный показатель эффективности терапии: в фокусе пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, туберкулезом легких и артериальной гипертензией // Медицинский альянс. – 2020 – Т.8, №3. – С. 37-45. [Bagisheva NV, Moiseyeva MV, Viktorova IA. et al. Kachestvo zhizni kak integral'nyy pokazatel' effektivnosti terapii: v fokuse patsiyenty s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh, tuberkulezom legkikh i arterial'noy gipertenziyey [Quality of life as an integral indicator of the effectiveness of therapy: in focus are patients with chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis and arterial hypertension]. Meditsinskiy al'yans [Medical Alliance]. 2020; 8(3): 37-45. (In Russ.). DOI: 10.36422/23076348-2020-8-3-37-45
5. Маренко В.А., Лучко О.Н., Ляпин В.А. и др. Анализ когнитивных моделей «Артериальная гипертензия» // Математические структуры и моделирование. – 2015. – №2 (34). – С. 64-74. [Marenko VA, Luchko ON, Lyapin VA, et al. Analiz kognitivnykh modeley «Arterial'naya gipertenziya» [Analysis of cognitive models "Hypertension"]. Matematicheskiye struktury i modelirovaniye [Mathematical structures and modeling.]. 2015; 2(34): 64-74. (In Russ.). https://elibrary.ru/download/elibrary_25339520_34679086.pdf
6. Brandt P, Cronquist U. Diagrams and mental figuration: A semio-cognitive analysis. // Semiotica. - 2019(229), 253-272.
7. Дмитриева В.Д. Экономическая модель социальной изоляции в условиях пандемии COVID-2019 // Интеллектуальные ресурсы – региональному развитию. – 2020. – №2. – С. 292-296. [Dmitriyeva VD. Ekonomicheskaya model' sotsial'noy izolyatsii v usloviyakh pandemii COVID 2019 [The economic model of social isolation in the context of COVID-2019 pandemic]. Intellektual'nyye resursy - regional'nomu razvitiyu [Intellectual resources for regional development]. 2020; 2: 292-296. (In Russ.). https://elibrary.ru/download/elibrary_43033240_29449593.pdf
8. Левкова Е.А., Сепиашвили Р.И., Савин С.З. Проблемы создания прогностических моделей пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2021. – Т.25, №1. – С. 31-38. [Levkova YeA, Sepiashvili RI, Savin SZ. Problemy sozdaniya prognosticheskikh modeley pandemii koronavirusnoy infektsii COVID-19 [Problems of creating predictive models for the pandemic of coronavirus infection COVID-19]. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. [Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia]. 2021; 25(1): 31-38. (In Russ.). DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-31-38
9. Багишева Н.В., Мордык А.В., Нестерова К.И. и др. Факторный анализ социально-демографических предпосылок формирования туберкулеза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 1. – С.7–15. [Bagisheva NV, Mordyk AV, Nesterova KI, et al. Faktorny analiz sotsial'no-demograficheskikh predposylok formirovaniya tuberkuleza u patsiyentov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Factor analysis of socio-demographic

- prerequisites for the formation of tuberculosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine]. 2021; 14(1): 7–15. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).7-15
10. Удалова Т.Ю., Багишева Н.В., Мордык А.В. и др. Особенности межличностного взаимодействия пациентов с социально значимым заболеванием // *Лечащий врач*. – 2020. – №1. – С. 55-57. [Udalova TYu, Bagisheva NV, Mordyk AV, et al. Osobennosti mezhlchnostnogo vzaimodeystviya patsiyentov s sotsial'no znachimym zabolevaniyem [Features of interpersonal interaction of patients with socially significant disease]. *Lechashchiy vrach* [Attending physician]. 2020;1: 55-57. (In Russ.). DOI: 10.26295/OS.2019.45.65.012
 11. Васильева А.В. Эволюционная модель депрессии в период пандемии. Альянс психо- и фармакотерапии // *Обзорение психотерапии и медицинской психологии*. – 2021. – №1. – С. 91-101. [Vasil'yeva AV. Evolyutsionnaya model' depressii v period pandemii. Al'yans psikhо- i farmakoterapii [An evolutionary model of depression during a pandemic. Alliance of Psychoand Pharmacotherapy]. *Oboznreniye psikhoterapii i meditsinskoй psikhologii* [Review of Psychotherapy and Medical Psychology]. 2021; 1: 91-101. (In Russ.). DOI: 10.31363/2313-7053-2021-1-91-101
 12. Stein ML, Rudge JW, Coker R, et al. Development of a resource modelling tool to support decision makers in pandemic influenza preparedness: The AsiaFluCap Simulator. *BMC Public Health*. – 2012; 12: 870. DOI: 10.1186/1471-2458-12-870
 13. Rhodes T, Lancaster K, Lees S, Parker M. Modelling the pandemic: attuning models to their contexts. *BMJ Global Health* 2020; 5: e002914. DOI:10.1136/bmjgh-2020-002914
 14. Шулаев А.В., Хисамиев Р.Ш., Зиновьев П.В. Оценка эффективности и степени зависимости показателей медицинской организации от уровня управленческих компетенций руководителя // *Вестник современной клинической медицины*. – 2021. – Т.14, №5. – С. 68-73. [Shulayev AV, Khisamiyev RSH, Zinov'yev PV. Otsenka effektivnosti i stepenizavisimosti pokazateley meditsinskoй organizatsii ot urovnya upravlencheskikh kompetentsiy rukovoditelya [Evaluation of the effectiveness and degree of dependence of the indicators of a medical organization on the level of managerial competencies of the leader]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine]. 2021; 14(5): 68-73. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).68-73
 15. Суслин С.А., Вавилов А.В., Гиннятулина Р.И. Удовлетворенность пациентов городской многопрофильной больницы медицинским обслуживанием // *Исследования и практика в медицине*. – 2018. – Т.5, №4. – С. 118-125. [Suslin SA, Vavilov AV, Ginnyatulina RI. Udovletvorennost' patsiyentov gorodskoy mnogoprofil'noy bol'nitsy meditsinskim obsluzhivaniyem [Satisfaction of patients of the city multidisciplinary hospital with medical care]. *Issledovaniya i praktika v meditsine* [Research and practice in medicine]. 2018; 5(4): 118-125. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-12
 16. Маренко В.А., Лучко О.Н. Когнитивное моделирование как инструмент поддержки принятия решений. Новосибирск, 2014. – 118 с. [Marenko VA, Luchko ON. Kognitivnoye modelirovaniye kak instrument podderzhki prinyatiya resheniy [Cognitive modeling as a decision support tool]. Novosibirsk, 2014:118. (In Russ.). <https://www.iprbookshop.ru/32787>
 17. Билалов Ф.С., Сквирская Г.П., Шарафутдинова Н.Х. Доступность медицинской диагностической помощи на примере медицинских организаций Республики Башкортостан // *Менеджер здравоохранения*. - 2018. - №1. - С. 42-51. [Bilalov FS, Skvirskaya GP, Sharafutdinova NH. Dostupnost' meditsinskoй diagnosticheskoy pomoshchi na primere meditsinskikh organizatsiy Respubliki Bashkortostan [Availability of the medical diagnostic care and continuity in its organization at various stages of exercise of medical and diagnostic process] *Menedzher zdravookhraneniya* [Manager zdravookhraneniya] 2018; 1: 42-51. (In Russ.). https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32716518_70504128.pdf
 18. Roberts FS. *Discrete Mathematical Models, with Applications to Social, Biological and Environmental Problems*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1976. <https://archive.org/details/discretemathemat0000robe>
 19. Lozhnikov V, Marenko V. Software for the computational experiment “Synthesis of the topological structure of the cognitive model” // *Journal of Physics: Conference Series*. XIII International Scientific and Technical Conference “Applied Mechanics and Systems Dynamics”. 2020; 012148. DOI: 10.1088/1742-6596/1441/1/012148

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 15, выпуск 5, 2022

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Верстка *Ф.А. Ибрагимовой*. Корректор *С.В. Амирханова*

Формат 60x84 1/8. Дата выхода 28.10.2022
Усл.печ.л. 15,35. Тираж 300 экз. Заказ

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен
ООО ММЦ «Современная клиническая медицина»,
420043, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Вишневого, 57–83.

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 15, issue 5, 2022

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova*.
Page make-up – *F.A. Ibragimova*. Proofreader – *S.V. Amirkhanova*

Format 60x84 1/8. Release date 28.10.2022
Conventional printer's sheet 15,35. Circulation – 300 copies. Order

Free price

Original make-up page is made by
Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd,
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57–83.

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, www.kazangmu.ru, e-library.ru, cyberleninka.ru,
twitter.com/vskmjournal

