

www.vskmjjournal.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 16, выпуск 2 2023

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

Импакт-фактор РИНЦ 2023 = 0,728

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

Журнал индексируется в SCOPUS

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по
надзору в сфере связи, информационных техноло-
гий 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. Вишневского, 57–83,
тел. +7(843) 291-26-76,
факс +7(843) 277-88-84,
тел./факс +7(843) 238-07-35,
e-mail: vskmjjournal@gmail.com

Доступен на сайтах:

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

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», 2023
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2023

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 16, выпуск 2 2023

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багауевич, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 1**

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизио-пульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: lordara@mail.ru; 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: agalavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 50; H-index (SCOPUS) = 18**

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

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

Ответственный секретарь

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

Члены редколлегии

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

Амиров Наиль Хабибуллович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (**Казань, Россия**), e-mail: amirovn@yandex.ru; 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) = 17**

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

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

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

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (**Казань, Россия**), e-mail: sozinov63@mail.ru; 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 PИНЦ: 4570-6612; **H-index** (PИНЦ, 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) = 19

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

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

Иностранные члены редколлегии

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

Бримкулов Нурлан Нургазиевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и тех. наук, заслуженный врач Кыргызской Республики (**Бишкек, Кыргызстан**), e-mail: brimkulov@list.ru; 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) = 10; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 11; **WoS** = 8

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

Жилберт Массард, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (**Страсбург, Франция**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **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 Элчин, 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.tansej@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) = 20; **H-index** (SCOPUS) = 6; **WoS** = 3

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

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

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) = 15; **H-index** (SCOPUS) = 6

Богданов Энвер Ибрагимович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: enver_bogdanov@mail.ru; **H-index** (RSCI) = 17; **H-index** (SCOPUS) = 10; **WoS** = 8

Григорьева Вера Наумовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ (**Нижний Новгород, Россия**), e-mail: vrgri@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = 17; **H-index** (SCOPUS) = 3

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; SPIN PИНЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = 24

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

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) = 15

Ичитовкина Елена Геннадьевна, докт. мед. наук, доцент, гл. психиатр управления медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому обеспечению МВД России (**Москва, Россия**), e-mail: elena.ichitovckina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = 17; **H-index** (SCOPUS) = 5

Мамедов Мехман Нияз оглы, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НМИЦ 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) = 37; **H-index** (SCOPUS) = 5

Маянская Светлана Дмитриевна, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; 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) = 11

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

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

Сафина Асия Ильдусовна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = 12; **H-index** (Scopus) = 2

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; **H-index** (Scopus) = 2; **WoS** = 1

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

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

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

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

Impact-factor RSCI 2023 = 0,728

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

The journal is indexed in SCOPUS

CONSTITUTORS

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

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision
of Communication, Information Technology and Mass
Media (Roskomnadzor). Certificate ПИ № ФС 77-
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 Rossi» catalogue is 41628
Catalogue of Kazakhstan is 41628

Editorial office and publishers address:

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

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

Available on the websites:
web: <http://www.vskmjjournal.org>;
www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru;
www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjjournal>

Marketing department

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

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

International department

Translation department
(English, German)
Alina I. Khayrullina,
+44-7867-771-796 (tel.),
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, 2023
© Kazan SMU, 2023

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 16, issue 2 2023

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 1

Заместители главного редактора

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) = 50; H-index (SCOPUS) = 18

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

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

Responsible Secretary

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

Editorial Board Member

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

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (Kazan, Russia), e-mail: amirovny@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) = 17

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

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (Kazan, Russia), e-mail: mendelevich_vl@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; H-index (RSCI) = 35; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3

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) = 33

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: sozinov63@mail.ru; 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) = 19**

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

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

Foreign Members of Editorial Board

Adolfo Baloira, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Pontevedra, Spain**), e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es; **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) = 10; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 11; WoS = 8**

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

Gilbert Massard, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (**Strasbourg, France**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **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 Tansy, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (**London E1 4NS, UK**), e-mail: t.tansy@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index (SCOPUS) = 14**

Frantisek Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, (London, Great Britain), Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (**Prague, the Czech Republic**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **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) = 20; H-index (SCOPUS) = 6; WoS = 3**

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

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

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 (RSCI) = 15; H-index (SCOPUS) = 6**

Bogdanov Enver I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: enver_bogdanov@mail.ru; **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 10; WoS = 8**

Grigoryeva Vera N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Volga Medical Research University (**Nizhny Novgorod, Russia**) e-mail: vrgr@yandex.ru; **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 3**

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; SPIN PИИЦ: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index (RSCI) = 26**

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) = 9; H-index (SCOPUS) = 4**

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) = 15**

Ichitovkina Elena G., D.Med.Sci., associate prof., psychiatrist of the Department of Medical Supply of the Department of Supply and Maintenance Ministry of Internal Affairs of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: elena.ichitovkina@yandex.ru; **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 5**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Вич-ассоциированный панкреатит. Причины и тенденции. Анализ серии случаев.
Гафаров У.О. (Россия, Москва),
Плоткин Д.В. (Россия, Москва),
Решетников М.Н. (Россия, Москва),
Романова Е.Ю. (Россия, Москва),
Барский Б.Г. (Россия, Москва),
Мохов Д.А. (Россия, Москва),
Стерликов С.А. (Россия, Москва),
Богородская Е.М. (Россия, Москва).....7
- Никотиновая зависимость и гормональный дисбаланс у беременных курильщиц с разной степенью тяжести ХОБЛ
Дзюбайло А.В. (Россия, Самара)
Лотков В.С. (Россия, Самара).....18
- Роль дисфункции почек в летальных исходах при циррозе печени
Карзакова Л.М. (Россия, Чебоксары),
Иванова А.Л. (Россия, Чебоксары),
Кудряшов С.И. (Россия, Чебоксары),
Одинцова А.В. (Россия, Чебоксары),
Гурьева А.В. (Россия, Чебоксары),
Комелягина Н.А. (Россия, Чебоксары),
Гаврилова Э.С. (Россия, Чебоксары),
Анисимова Т.А. (Россия, Чебоксары).....23
- Прогнозирование вероятности развития холл в зависимости от стажа курения женщин фертильного возраста
Лотков В.С. (Россия, Самара),
Дзюбайло А.В. (Россия, Самара).....34
- Разработка простого опросника для раннего выявления донозологических функциональных нарушений здоровья
Мартюшев-Поклад А.В. (Россия, Москва),
Янкевич Д.С. (Россия, Москва),
Савицкая Н.Г. (Россия, Москва),
Гречко А.В. (Россия, Москва).....39
- Прогноз наступления значимых ишемических событий и летального исхода у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких
Прокофьева Т.С. (Россия, Астрахань),
Полунина О.С. (Россия, Астрахань),
Полунина Е.А. (Россия, Астрахань).....49
- Роль лептина при различной возраст-ассоциированной патологии в старческом возрасте и у долгожителей
Тополянская С.В. (Россия, Москва),
Мамчич Д.С. (Россия, Москва),
Елисева Т.А. (Россия, Москва),
Вакуленко О.Н. (Россия, Москва),
Рачина С.А. (Россия, Москва),
Дворецкий Л.И. (Россия, Москва),
Лыткина К.А. (Россия, Москва),
Мелконян Г.Г. (Россия, Москва).....56
- Роль субъективных и объективных критериев в оценке состояния больных бронхообструктивными заболеваниями в условиях удаленного мониторинга
Шубина К.М. (Россия, Москва),
Мишланов В.Ю. (Россия, Пермь),
Никитин И.Г. (Россия, Москва),
Беккер К.Н. (Россия, Пермь),
Емелькина В.В. (Россия, Пермь),
Шубин И.В. (Россия, Москва).....64

ОБЗОРЫ

- История и реальность применения теста 6 минутной ходьбы у детей
Бушуева Э.В. (Россия, Чебоксары),
Дианова Т.И. (Россия, Чебоксары),
Иванова О.Н. (Россия, Чебоксары),
Герасимова Л.И. (Россия, Москва),
Петров А.Г. (Россия, Чебоксары),
Ситдикова И.Д. (Россия, Казань).....72
- Расстройства аутистического спектра у детей: диагностическая значимость электроэнцефалографии
Гамирова Р.Г. (Россия, Казань),
Сафина А.Р. (Россия, Казань),
Горобец Е.А. (Россия, Казань),
Сафина Д.Р. (Россия, Казань).....80
- Особенности нейромедиаторной регуляции функции мочеочечников и перспективы поиска новых камнеизгоняющих препаратов
Зяпбаров А.М. (Россия, Казань),
Зиганшин А.У. (Россия, Казань).....89
- Влияние государственных институциональных норм на управление ассортиментной политикой организаций оптовой торговли лекарственными средствами
Урусова Л.Х. (Россия, Пятигорск),
Горячев А.Б. (Россия, Москва),
Кабакова Т.И. (Россия, Пятигорск).....95
- ## ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА
- Клинический случай «лонг-ковида» с поражением эндокринной, сердечно-сосудистой и легочной систем
Иванова Л.А. (Россия, Краснодар),
Коваленко Ю.С. (Россия, Краснодар),
Король И.В. (Россия, Краснодар),
Мезинова А.В. (Россия, Краснодар),
Кокова Е.А. (Россия, Краснодар),
Ананьева Е.И. (Россия, Краснодар).....102
- ## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- Клиническое наблюдение ювенильной оссифицирующей фибромы, имитирующей мукоцеле лобной пазухи
Зелёва О.В. (Россия, Самара),
Зельтер П.М. (Россия, Самара),
Колсанов А.В. (Россия, Самара),
Сидоров Е.А. (Россия, Самара),
Цой А.В. (Россия, Самара),
Иванова О.В. (Россия, Самара).....108
- ## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
- Порядок взаимодействия центра медицины катастроф с медицинскими организациями в чрезвычайных ситуациях
Кубасов Р.В. (Россия, Архангельск),
Сокольников В.А. (Россия, Архангельск),
Мартынов В.О. (Россия, Архангельск),
Смыковская А.И. (Россия, Архангельск),
Крымова Е.С. (Россия, Архангельск),
Меньшутин И.Ю. (Россия, Архангельск),
Калинин А.Г. (Россия, Архангельск),
Санников А.Л. (Россия, Архангельск),
Кубасова Е.Д. (Россия, Архангельск)113

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Pancreatitis in hivinfected patients. Causes and trends. Analysis of a case series.

Gafarov U.O. (Russia, Moscow),
Plotkin D.V. (Russia, Moscow),
Reshetnikov M.N. (Russia, Moscow),
Romanova E.Y. (Russia, Moscow),
Barskiy B.G. (Russia, Moscow),
Mokhov D.A. (Russia, Moscow),
Sterlikov S.A. (Russia, Moscow),
Bogorodskaya E.M. (Russia, Moscow).....7

Nicotine addiction and hormonal imbalance in pregnant smokers with varying degrees of copd severity

Dzyubailo A.V. (Russia, Samara),
Lotkov V.S. (Russia, Samara)..... 18

The role of renal dysfunction in fatal outcomes in the liver cirrhosis

Karzakova L.M. (Russia, Cheboksary),
Ivanova A.L. (Russia, Cheboksary),
Kudryashov S.I. (Russia, Cheboksary),
Odintsova A.V. (Russia, Cheboksary),
Gurieva A.V. (Russia, Cheboksary),
Komelyagina N.A. (Russia, Cheboksary),
Gavrilova E.S. (Russia, Cheboksary),
Anisimova T.A. (Russia, Cheboksary).....23

Forecasting the probability of copd development depending on the smoking experience of women of fertile age

Lotkov V.S. (Russia, Samara),
Dzyubailo A.V. (Russia, Samara).....34

Development of a simple questionnaire for early detection of premorbid functional health impairments

Martyushev Poklad A.V. (Russia, Moscow),
Yankevich D.S. (Russia, Moscow),
Savitskaya N.G. (Russia, Moscow),
Grechko A.V. (Russia, Moscow).....39

Prognosis of significant ischemic events and lethal outcome in patients with myocardial infarction with chronic obstructive pulmonary disease

Prokofyeva T.V. (Russia, Astrakhan),
Polunina O.S. (Russia, Astrakhan),
Polunina E.A. (Russia, Astrakhan).....49

The role of leptin in various ageassociated pathologies in old age and in long-livers

Topolyanskaya S.V. (Russia, Moscow),
Mamchich D.S. (Russia, Moscow),
Eliseeva T.A. (Russia, Moscow),
Vakulenko O.N. (Russia, Moscow),
Ratchina S.A. (Russia, Moscow),
Dvoretzki L.I. (Russia, Moscow),
Lytkina K.A. (Russia, Moscow),
Melkonyan G.G. (Russia, Moscow).....56

The role of subjective and objective criteria in the assessment of the state of patients with bronchobstructive diseases in remote monitoring conditions

Shubina K.M. (Russia, Moscow),
Mishlanov V. J. (Russia, Permian),
Nikitin I.G. (Russia, Moscow),
Bekker K.N. (Russia, Permian),
Emelkina V.V. (Russia, Permian),
Shubin I.V. (Russia, Moscow).....64

REVIEWS

History and reality of application the 6 minute walk test in children

Bushueva E.V. (Russia, Cheboksary)
Dianova T.I. (Russia, Cheboksary)
Ivanova O.N. (Russia, Cheboksary)
Gerasimova L.I. (Russia, Moscow),
Petrov A.G. (Russia, Cheboksary)
Sitdikova I.D. (Russia, Kazan).....72

Autism spectrum disorder in children: diagnostic significance of electroencephalography

Gamirova R.G. (Russia, Kazan),
Safina A.R. (Russia, Kazan),
Gorobets E.A. (Russia, Kazan),
Safina D.R. (Russia, Kazan).....80

Features of neurotransmitter regulation of ureteral function and prospects for the search for new stoneremoving drugs

Zyapbarov A.M. (Russia, Kazan),
Ziganshin A.U. (Russia, Kazan).....89

The impact of state institutional norms on the management of the range policy of organizations wholesale medicines

Urusova L.K. (Russia, Pyatigorsk),
Goryachev A.B. (Russia, Moscow),
Kabakova T.I. (Russia, Pyatigorsk).....95

FROM PRACTICAL EXPERIENCE

A clinical case of «long-COVID» with damage to the endocrine, cardiovascular and pulmonary systems

Ivanova L.A. (Russia, Krasnodar),
Kovalenko Y.S. (Russia, Krasnodar),
Korol I.V. (Russia, Krasnodar),
Smezinova A.V. (Russia, Krasnodar),
Kokova Y.A. (Russia, Krasnodar),
Ananeva E.I. (Russia, Krasnodar)..... 102

CLINICAL CASE

Clinical case of juvenile ossifying fibroma (jof) mimicking frontal sinus mucocele

Zeleva O.V. (Russia, Samara),
Zelter P.M. (Russia, Samara),
Kolsanov A.V. (Russia, Samara),
Sidorov E.A. (Russia, Samara),
Tsoi A.V. (Russia, Samara),
Ivanova O.V. (Russia, Samara) 108

HEALTHCARE ORGANIZATION

The procedure for cooperation of the center for disaster medicine with medical organizations in emergency situations

Kubasov R.V. (Russia, Arkhangelsk),
Sokolnikov V.A. (Russia, Arkhangelsk),
Martynov V.O. (Russia, Arkhangelsk),
Smykovskaya A.I. (Russia, Arkhangelsk),
Krymova E.S. (Russia, Arkhangelsk),
Menshutina I.Y. (Russia, Arkhangelsk),
Kalinin A.G. (Russia, Arkhangelsk),
Sannikov A.L. (Russia, Arkhangelsk),
Kubasova E.D. (Russia, Arkhangelsk)..... 113

**ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПАНКРЕАТИТ. ПРИЧИНЫ И ТЕНДЕНЦИИ.
АНАЛИЗ СЕРИИ СЛУЧАЕВ.**

ГАФАРОВ УМЕДЖОН ОЛИМДЖОНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0445-4053; Researcher ID GPK-1408-2022; RSCI Author ID 1009568; SPIN-код: 2538-0186; канд. мед. наук, врач-хирург ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; врач-хирург Ивanteeвского филиала ГБУЗ Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н., Россия, 141280, Московская область, Ивanteeвка, ул. Первомайская, д. 39; e-mail: umed_78@mail.ru

ПЛОТКИН ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6659-7888; Scopus Author ID: 7003838496; Researcher ID AAF-1358-2020; RSCI Author ID 904034; SPIN-код: 7425-9947; канд. мед. наук, доцент, врач-хирург ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФGAOY BO Российского национального исследовательского Университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: kn13@list.ru

РЕШЕТНИКОВ МИХАИЛ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4418-4601; Scopus Author ID: 57202426327; Researcher ID AAC-7191-2020; RSCI Author ID 904021; SPIN-код: 7292-6640; канд. мед. наук, врач-хирург ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; e-mail: taxol@bk.ru

РОМАНОВА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6092-9100; RSCI Author ID 1079534; SPIN-код: 6995-6846; врач-инфекционист, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; e-mail: docavgust@yandex.ru

БАРСКИЙ БОРИС ГРИГОРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5414-9319; RSCI Author ID 742696; канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; e-mail: bbarsky@mail.ru

МОХОВ ДМИТРИЙ АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8320-8813; врач-хирург Ивanteeвского филиала ГБУЗ «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», Россия, 141280, Московская область, Ивanteeвка, ул. Первомайская, д. 39; e-mail: mokhovdmityy@yandex.ru

СТЕРЛИКОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8173-8055; Scopus Author ID: 55183564500; Researcher ID AAG-8146-2019; RSCI Author ID 679902; SPIN-код: 8672-4853; докт. мед. наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, адрес: Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: sterlikov@list.ru

БОГОРОДСКАЯ ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4552-5022; Scopus Author ID: 15764671200; Researcher ID AAE-7936-2022; RSCI Author ID: 276837; докт. мед. наук, профессор, директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru

Реферат. Введение. Острый панкреатит нередко встречается у ВИЧ-инфицированных больных, однако причины его у ВИЧ-позитивных пациентов, в отличие от ВИЧ-негативных, имеет ряд существенных особенностей, которые непосредственно влияют на методы диагностики и лечения. **Цель.** Изучить факторы риска развития острого панкреатита у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне иммуносупрессивных расстройств и определить лечебно-диагностический алгоритм в этой группе больных. **Материал и методы.** Проанализированы анамнестические данные, результаты диагностики и лечения двух групп больных с острым панкреатитом. В первую группу вошли 79 пациентов с острым панкреатитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которые поступили в клинику за период с 2017 по 2021г. Вторую группу составили 558 пациентов с острым панкреатитом и ВИЧ-негативным статусом. В ходе статистической обработки данных рассчитывали экстенсивные показатели, их 95% доверительные интервалы методом Уилсона, определяли вероятность статистической ошибки первого рода (α), а для расчёта статистической значимости различий использовали тест Мана-Уитни. **Результаты.** В группе ВИЧ-позитивных пациентов, оказалось, что алиментарные факторы послужили причиной панкреатита у 31,7% больных, билиарные конкременты и гипертензия у 16,5% пациентов, установить провоцирующие факторы заболевания не удалось в 16,5% наблюдениях. У лиц, живущих с ВИЧ, лекарственные и инфекционные агенты вызывали острый панкреатит соответственно в 11,4% и 24,1% случаев. В группе ВИЧ-негативных пациентов лидировали алиментарные факторы (52,2%), желчные камни рассматривали, как вторую главную причину панкреатита – 36,0% случаев, вирусные инфекции и следствия применения лекарственных препаратов соответственно составляли 1,6%, а у 10,2% больных причина острого панкреатита осталась неизвестной. **Обсуждение.** Высокая частота инфекционной и лекарственной этиологии панкреатита в группе ВИЧ-положительных пациентов логически соотносится с иммунным статусом пациента. Как показало, наше исследование, у больных с нормальным иммунным статусом в структуре причин острого панкреатита превалировала лекарственная этиология панкреатита, а у пациентов с иммунодефицитом, соответственно преобладали инфекционные причины панкреатита. На основе полученных данных о причинах болезни, был сформирован рациональный лечебно-диагностический алгоритм, использование которого в клинической практике позволило своевременно начинать этиотропную и патогенетическую терапию в группе ВИЧ - позитивных больных. **Заключение.** Этиологическая структура ВИЧ-ассоциированного острого панкреатита напрямую зависит от иммунного статуса пациента и во многом отличается от таковой у ВИЧ-негативных пациентов или больных получающих антиретровирусную терапию. Тяжесть заболевания и риск смерти остаются высокими при острых панкреатитах, вызванных

инфекционными агентами на фоне иммуносупрессии.

Ключевые слова: острый панкреатит, ВИЧ, антиретровирусная терапия, иммунный статус.

Для ссылки: Гафаров У.О., Плоткин Д.В., Решетников М.Н., и др. ВИЧ-ассоциированный панкреатит. Причины и тенденции. Анализ серии случаев // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.7-17. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).7-17.

PANCREATITIS IN HIV-INFECTED PATIENTS. CAUSES AND TRENDS. ANALYSIS OF A CASE SERIES.

GAFAROV UMEDZHON O., ORCID ID: 0000-0003-0445-4053; Researcher ID GPK-1408-2022; RSCI Author ID 1009568; SPIN-code: 2538-0186; C. Med. Sci, Surgeon of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10; Surgeon of the Rozanov Moscow Regional Hospital, Ivanteevsky branch, Russia, 141280, Moscow Region, Ivanteevka, Pervomayskaya St., 39; e-mail: umed_78@mail.ru

PLOTKIN DMITRIY V., ORCID ID: 0000-0002-6659-7888; Scopus Author ID: 7003838496; Researcher ID AAF-1358-2020; RSCI Author ID 904034; SPIN-code: 7425-9947; C. Med. Sci, Associate Professor, Surgeon of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10.; Associate Professor of the Department of General Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova St., 1.; e-mail: kn13@list.ru

RESHETNIKOV MIKHAIL N., ORCID ID: 0000-0002-4418-4601; Scopus Author ID: 57202426327; Researcher ID AAC-7191-2020; RSCI Author ID 904021; SPIN-code: 7292-6640; C. Med. Sci, Surgeon of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10; e-mail: taxol@bk.ru

ROMANOVA ELENA Y., ORCID ID: 0000-0001-6092-9100; RSCI Author ID 1079534; SPIN-code: 6995-6846; Infectiologist of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10; e-mail: docavgust@yandex.ru

BARSKIY BORIS G., ORCID ID: 0000-0001-5414-9319; RSCI Author ID 742696; C. Med. Sci, The Head of Department of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10; e-mail: bbarsky@mail.ru

MOKHOV DMITRIY A., ORCID ID: 0000-0002-8320-8813; Surgeon of the Rozanov Moscow Regional Hospital, Ivanteevsky branch, Russia, 141280, Moscow Region, Ivanteevka, Pervomayskaya St., 39; e-mail: mokhovdmitriy@yandex.ru

STERLIKOV SERGEY A., ORCID ID: 0000-0001-8173-8055; Scopus Author ID: 55183564500; Researcher ID AAG-8146-2019; RSCI Author ID 679902; SPIN-code: 8672-4853; Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Russian Research Institute of Health, Russia, 127254, Moscow, Dobrolyubova St., 11; e-mail: sterlikov@list.ru

BOGORODSKAYA ELENA M., ORCID ID: 0000-0003-4552-5022; Scopus Author ID: 15764671200; Researcher ID AAE-7936-2022; RSCI Author ID: 276837; Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10.; e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru

Abstract. Introduction. Acute pancreatitis is common in HIV-infected patients and has a number of significant features that directly affect the methods of diagnosis and treatment. **Aim.** To study risk factors of acute pancreatitis development in patients with HIV-infection with immunosuppressive disorders and to determine treatment and diagnostic algorithm in this group of patients. **Material and Methods.** Anamnestic data, results of diagnosis and treatment of two groups of patients with acute pancreatitis were analyzed. The first group included 79 patients with acute pancreatitis combined with HIV infection who were admitted to the clinic for the period from 2017 to 2021. The second group consisted of 558 HIV-negative patients with acute pancreatitis. **Results and discussion.** In the group of HIV-positive patients it turned out that alimentary factors caused pancreatitis in 31,7% of patients, biliary concretions and hypertension in 16,5% of patients, it was not possible to establish an initiating factor of the disease in 16,5% of cases. In people living with HIV drugs and infectious agents caused acute pancreatitis in 11,4% and 24,1% of cases respectively. Alimentary factors were in the lead in the group of HIV-negative patients (52,2%), gallstone disease was considered as the second main cause of pancreatitis – 36,0% of cases, viral infections and the consequences of the use of drugs respectively accounted for 1,6%, and in 10,2% of patients the cause of acute pancreatitis remained unknown. **Discussion.** As our study showed, in patients with normal immune status the drug etiology of pancreatitis prevailed in the structure of the causes of pancreatitis, in patients with immunodeficiency, respectively, infectious causes of pancreatitis were dominant. Based on the obtained data on the cause of pancreatitis, the rational therapeutic and diagnostic algorithm was formed, the use of which in clinical practice will allow timely initiation of etiotropic and pathogenetic therapy in a group of HIV-positive patients. **Conclusion.** The etiological structure of HIV-associated acute pancreatitis directly depends on the patient's immune status and differs in many ways from that of HIV-negative patients or patients receiving antiretroviral therapy. The severity of the disease and the risk of death remain high in acute pancreatitis caused by infectious agents against the background of immunosuppression.

Key words: acute pancreatitis, HIV, antiretroviral therapy, immune status.

For reference: Gafarov UO, Plotkin DV, Reshetnikov MN, et al. HIV-associated pancreatitis. Causes and trends. Analysis of case series. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 7-17.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).7-17.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) с начала 80-х годов прошлого столетия является глобальной инфекционной угрозой для всего человечества. Несмотря на применение антиретровирусной терапии (АРТ) и широкое распространение информации о профилактике забо-

левания, количество ВИЧ-инфицированных пациентов растет с каждым годом. По данным на 2021 год во всем мире насчитывалось до 38,4 миллионов человек, живущих с ВИЧ, причем 1,7 миллионов из них составляли дети. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, АРТ в среднем

доступна только 73% ВИЧ-инфицированных пациентов, причем не все из них привержены терапии и риск развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний в этой когорте больных чрезвычайно высок [1]. В Российской Федерации на 31 декабря 2021 года зарегистрировано 1 562 570 пациентов с подтвержденной в иммунном блоте ВИЧ-инфекцией. Охват лечением в 2021 г. в Российской Федерации составил 55,5% от числа ВИЧ-инфицированных и 81,6% от числа состоявших на диспансерном учете [2].

Люди, живущие с ВИЧ, страдают большим количеством разнообразных заболеваний, которые по своему нозологическому составу (но не по частоте возникновения) мало отличаются от основной популяции. Не являются исключением и различные формы острого панкреатита (ОП), заболеваемость которым в России в 2021 году, согласно данным формы № 12 Росстата, составила 37,8 на 100 тыс. населения. При этом обращает на себя внимание, крайне высокая летальность при отдельных клинических формах острого панкреатита (18-25%) [3]. По данным медицинской литературы причины и клиническая картина панкреатита у ВИЧ-позитивных пациентов имеет ряд существенных особенностей, которые влияют, как на тяжесть деструкции поджелудочной железы, так и на методы диагностики и лечения [4].

По данным целого ряда исследователей, основные механизмы поражения поджелудочной железы при болезни, вызванной ВИЧ, включают непосредственное воздействие вируса на ткани органа, воспалительные и деструктивные изменения в поджелудочной железе на фоне оппортунистических инфекций и/или токсическое действие препаратов АРТ, приводящее к гибели клеток железы [5, 6]. Риск развития острого панкреатита до недавнего времени был связан с использованием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как зидовудин, диданозин и ставудин, и лишь иногда с использованием ингибиторов протеазы посредством индукции гипертриглицеридемии [7]. Так, например диданозин с гидроксимочевинной, алкоголем или пентамидином являются дополнительными факторами риска, приводящими к развитию некротизирующего панкреатита [6]. В Российской Федерации, согласно «Клиническим рекомендациям: ВИЧ-инфекция у взрослых» от 2020 года, данные препараты для лечения ВИЧ уже не используются, однако они продолжают выпускаться в виде дженериков и назначаться в странах с низким экономическим потенциалом [8]. Современные АРТ-препараты, широко применяемые в клинической практике, редко приводят к развитию острого панкреатита, но могут вызывать транзиторную гипермелаземию [9]. Что касается оппортунистических инфекций, которые поражают ткань поджелудочной железы при низком иммунном статусе, то наиболее часто в литературе встречаются упоминания о цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), туберкулезных (ТБ) и нетуберкулезных микобактериозах (НТМБ), токсоплазме и пневмоцисте [4, 5, 10, 11]. Роль самого вируса иммунодефицита человека в развитии панкреа-

тита четко не установлена, например, по мнению Chehter E. Z. (2000), вирус вызывает уменьшение количества гранул зимогена и изменения ядер ацинарных клеток, что и приводит их к гибели [10].

Проведенный анализ данных литературы свидетельствует, что у пациентов, инфицированных ВИЧ, риск развития панкреатита чрезвычайно высок. Заболеваемость и распространенность ОП варьируют в зависимости от характеристик изучаемой популяции и метода сбора данных, но риск явно возрастает по мере прогрессирования болезни и стадии ВИЧ - инфекции [4, 12, 13]. В специальной литературе количество публикаций, связанных с особенностями острого панкреатита при ВИЧ невелико. Следовательно, учитывая высокую частоту ВИЧ-инфекции в популяции, и принимая во внимание повышенный риск возникновения острого панкреатита у лиц, живущих с ВИЧ, проблема коморбидности ВИЧ/панкреатит актуальна для клинической практики.

В своем исследовании, мы попытались сравнить этиологические факторы ОП среди лиц, живущих с ВИЧ (включая лиц с болезнью, вызванной ВИЧ) и пациентов без ВИЧ-инфекции с учетом иммунного статуса больных и определить рациональный лечебно-диагностический алгоритм для данной категории пациентов.

Цель. Изучить факторы риска развития острого панкреатита у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне иммуносупрессивных расстройств и сформировать лечебно-диагностический алгоритм при ВИЧ-ассоциированном панкреатите.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели произведен анализ диагностики и результатов лечения двух групп больных с острым панкреатитом. В первую группу вошли 79 пациентов с установленным диагнозом ОП в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которые поступили в клинику 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период с 2017 по 2021г. 24 больных этой группы продолжали получать терапию по поводу различных форм туберкулеза органов дыхания, еще у 27 пациентов туберкулез был излечен, а в остальных 28 наблюдениях проводилась дифференциальная диагностика туберкулеза легких с другими сходными заболеваниями.

Вторую группу составили 558 пациентов с установленным диагнозом «острый панкреатит» без ВИЧ-инфекции, которые находились на стационарном лечении за тот же период времени в ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.». В первой группе пациентов преобладали мужчины (59; 74,7%) в возрасте от 24 до 63 лет, возраст женщин (20; 25,3%) варьировал от 34 до 57 лет. Группу ВИЧ-негативных пациентов также преимущественно составляли мужчины (376; 67,4%) в возрасте от 19 до 69 лет.

Для диагностики острого панкреатита и сопутствующих заболеваний во всех случаях были использованы следующие методы лабораторных и аппаратных исследований: клинический анализ крови, стандартные биохимические показатели,

рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с двойным контрастированием, эзофагогастродуоденоскопия. Дополнительно в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией применялись следующие лабораторные исследования: выявление возбудителя туберкулеза и НТМБ в мокроте и других биологических жидкостях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и с использованием культуральных и бактериоскопических методов; количественное определение ДНК цитомегаловируса (ДНК ЦМВ) в крови; а также определение генетического материала токсоплазмы и пневмоцисты в биологическом материале с помощью ПЦР-диагностики. В случаях летальных исходов для подтверждения диагноза использовались гистологические исследования, полученные при аутопсии.

В группе ВИЧ-позитивных пациентов были изучены иммунограммы каждого из больных, которые отражали состояние иммунной системы на данный момент времени. Количество Т-лимфоцитов хелперов в 1 мкл крови (CD4+) более 200, считали приемлемым иммунным показателем, при котором риск развития оппортунистических инфекций минимален [14], напротив количество CD4+ клеток менее 200 в мкл, определяли, как иммуносупрессию с высоким риском развития вторичных заболеваний [15].

Лечение пациентов осуществлялось по протоколам, предложенным в клинических рекомендациях по острому панкреатиту [16] и, в отдельных случаях, дополнялось дренирующими эндоскопическими вмешательствами, направленными на декомпрессию вирсунгова протока и желчевыводящих путей, а также пункциями острых скоплений жидкости (если это было необходимо).

Исследование одобрено независимым этическим комитетом Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Описательная статистика результатов исследования представлена в таблицах. В ходе статистической обработки данных рассчитывали экстенсивные показатели, их 95% доверительные интервалы (95% ДИ) методом Уилсона, определяли вероятность статистической ошибки первого рода (p), а для расчёта статистической значимости различий использовали тест Мана-Уитни. Для статистической обработки применяли язык R версии 3.6.2 (2019-12-12) - «Dark and Stormy Night» (The R Foundation for Statistical Computing).

Результаты. Гендерно-возрастной состав исследуемых групп представлен в таб. 1.

Как видно из таблицы 1, гендерные различия в исследуемых группах были статистически малозна-

Гендерно-возрастной состав исследуемых групп

Таблица 1

Age-gender composition of the study groups

Table 1

группа	пол	всего	до 20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	старше 50 лет
ВИЧ +	м	59	0	8	26	16	9
79	ж	20	0	0	9	9	2
ВИЧ -	м	376	2	69	165	102	38
558	ж	182	1	13	49	57	62

чимы ($p=0,2$). Возрастные различия также статистически оказались малозначимы ($p=0,4$). Таким образом, основная и контрольная группы были сбалансированы по полу и возрасту. Диагноз «острый панкреатит» устанавливался на основании следующих критериев: клинических, лабораторных и инструментальных [16].

У всех пациентов, включенных в исследование, был диагностирован острый панкреатит, причем интерстициальная форма заболевания была установлена у 62 ВИЧ-позитивных больных (78,5%; 95% ДИ 68,2-86,1), а некротизирующий панкреатит, соответственно был выявлен в 17 случаях (21,5%; 95% ДИ 13,9-31,8). У ВИЧ-негативных пациентов, интерстициальный панкреатит диагностирован в 429 наблюдениях (76,9%; 95% ДИ 73,2-80,2), а некротизирующий – у 129 больных (23,1%; 95% ДИ 19,8-26,8). Различия частоты некротизирующего

панкреатита в основной и контрольной группах были статистически малозначимы ($p=0,7$). Летальность составила 6 пациентов в группе с ВИЧ – инфекцией (7,6%; 95% ДИ 3,5-15,6), и 3,2%; 95% ДИ 2,1-5,0 (18 случаев) в группе ВИЧ – негативных больных ($p=0,1$).

Был проведен анализ причин развития острого панкреатита, тяжести течения и исходов в исследуемых группах пациентов. Для этого изучались анамнестические данные, результаты лабораторных и лучевых методов диагностики, схемы АРТ и другой медикаментозной терапии.

В группе ВИЧ-негативных пациентов основным фактором возникновения патологического процесса в поджелудочной железе можно считать употребление алкоголя и жирной пищи, об этом в своем анамнезе сообщает большинство пациентов (291; 52,2%), следует отметить, что при использовании

лучевых методов диагностики в этой группе больных нет указаний на наличие конкрементов в желчном пузыре и протоках, а так же нет упоминаний о применении лекарственных средств и ранее перенесенных инфекционных заболеваниях. Наличие желчных конкрементов и расширение вирсунгова протока (более 2 мм), общего желчного протока (более 8 мм) и внутрипеченочных желчных путей (более 2 мм) мы рассматривали, как вторую главную причину ОП в этой группе пациентов – 201; 36,0% [16]. При сборе анамнеза в трех случаях удалось выяснить, что у одной больной ОП развился на фоне эпидемического паротита и еще у двух пациентов при манифестации аденовирусной инфекции (без упоминаний об алиментарном факторе и при отсутствии конкрементов и билиарной гипертензии). Таким образом, эти факты позволили нам считать, что причиной ОП в данных наблюдениях явилась вирусная инфекция (0,5%) [17]. И еще 6 (1,1%) случаев ОП нами расценены, как поражение паренхимы ПЖ вследствие применения лекарственных препаратов: у 4х пациентов прослеживается связь начала лечения артериальной гипертензии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприл), а еще в 2х случаях - с применением аторвастатина [18]. У 57 (10,2%) больных установить этиологию острого панкреатита не удалось, возможно, заболевание имело алиментарные причины или было следствием гипертриглицеридемии, однако лабораторных и анамнестических подтверждений этого нами получено не было.

Анализируя причины острого панкреатита у ВИЧ-позитивных пациентов, оказалось, что алиментарные факторы послужили причиной панкреатита у 25 больных (31,7%), билиарные конкременты и гипертензия у 13 пациентов (16,5%), установить провоцирующие факторы заболевания, мы не смогли в 13 наблюдениях (16,5%). У лиц, живущих с ВИЧ, лекарственные и инфекционные агенты вызывали острый панкреатит соответственно в 11,4% (9) и 24,1% случаев (19). Установившая причинно-следственные связи, мы исходили из следующих соображений: начало острого панкреатита было связано с разрывом АРТ у 5 пациентов (лопинавир+ритонавир, дарунавир, кемерувир), при этом не было упоминаний о погрешностях в диете и приеме алкоголя, при УЗИ не были визуализированы желчные конкременты и признаки протоковой гипертензии, а явления ОП купировались при отмене препаратов [6, 9]. Еще у 4х больных острый панкреатит, вероятно, был связан с применением комбинированного препарата триметоприм+сульфаметоксазол для лечения пневмоцистной пневмонии или токсоплазменного абсцесса головного мозга. Симптомы острого интерстициального панкреатита также регрессировали после окончания курса лечения [19].

Наиболее интересной группой оказалась когорта из 19 ВИЧ-позитивных пациентов, у которых причиной острого панкреатита мы считали вирусную или бактериальную инфекцию. У 13 (68,4%) пациентов острый панкреатит был связан с цитомегало-

вирусной инфекцией (ЦМВ) причём в 2-х случаях, процесс носил деструктивный характер и закончился смертью пациентов. У всех пациентов при ПЦР диагностике ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови превышало 2-3,5 Lg на 100 тыс. клеток, что указывало на манифестацию инфекции [20, 21]. Косвенными признаками цитомегаловируса, как этиологического фактора ОП являлись: КТ-симптомы вирусной пневмонии у 9 пациентов и ЦМВ-ретинита в 5 наблюдениях, а так же положительная клиническая динамика в ответ на терапию ганцикловиром в 10 наблюдениях (рис. 1, 2).

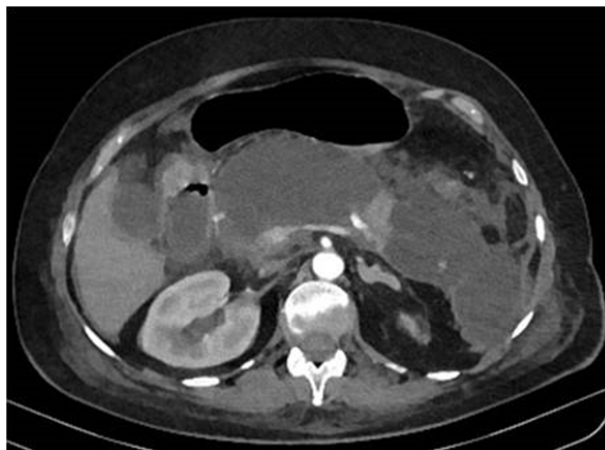


Рис. 1. КТ-скан. Острый некротизирующий панкреатит, ассоциированный с ЦМВ
Fig. 1. CT scan. Acute necrotizing pancreatitis associated with CMV



Рис. 2. КТ-скан. Правосторонняя вирусная пневмония, ассоциированная с ЦМВ
Fig. 2. CT scan. Right-sided viral pneumonia associated with CMV

Как уже отмечалось выше, верифицировать диагноз у 2 больных нам удалось при аутопсийном исследовании тканей поджелудочной железы (рис.3, 4).

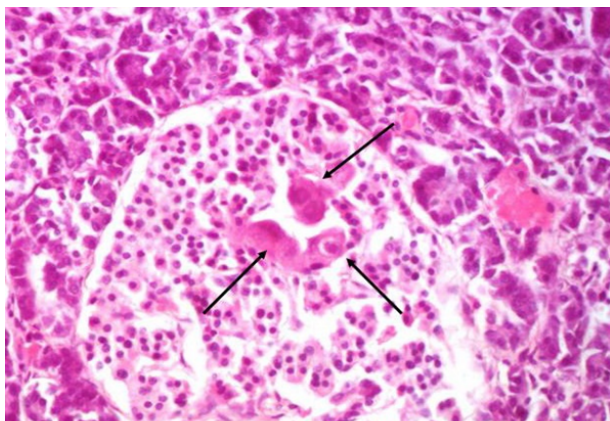


Рис. 3. Микропрепарат.
Цитомегаловирусный панкреатит.
Цитомегалическая трансформация клеток островка Лангерганса (указаны стрелками).
Окраска гематоксилином и эозином x 400
Fig. 3. Microslide.
Cytomegalovirus pancreatitis.
Cytomegalic transformation of Langerhans islet cells (indicated by arrows). Stained with hematoxylin and eosin x 400



Рис. 5. Микропрепарат.
Поражение поджелудочной железы при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе. В поджелудочной железе милиарный казеозно-некротический очажок без эпителиоидно-гигантоклеточной реакции (обведен круглой рамкой). Стрелкой указан островок Лангерганса. Окраска гематоксилином и эозином x 400
Fig. 5. Microslide.

Pancreatic lesion in HIV-associated tuberculosis. In the pancreas, a miliary caseous-necrotic lesion without an epithelioid-giant cell reaction (circled by a round frame). The arrow indicates the island of Langerhans. Stained with hematoxylin and eosin x 400

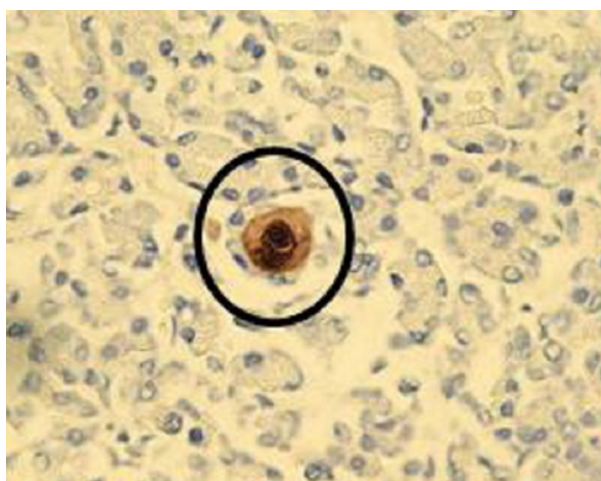


Рис. 4. Микропрепарат.
«Клетка совиного глаза» в поджелудочной железе при иммуногистохимическом исследовании с антителами к цитомегаловирусу x 400
Fig. 4. Microslide.
«Owl's eye cell» in the pancreas during immunohistochemical examination with antibodies to cytomegalovirus x 400

В одном случае у пациента с генерализованным туберкулезом, поражением легких и мезентериальных лимфатических узлов на фоне ВИЧ – инфекции, удалось идентифицировать туберкулезную этиологию некротизирующего панкреатита по данным посмертного исследования: наличие казеозно-некроза в ткани железы и положительный ПЦР-тест на ДНК туберкулезных микобактерий (рис. 5).

В других пяти наблюдениях, мы связывали этиологию ОП непосредственно с вирусом иммунодефицита человека. Предпосылкой к такому заключению являлось исследование Marques L.M. et al. (2015), в котором прослеживается прямая корреляция между внезапно возникшей гипергликемией и гипотрофическими изменениями ПЖ на фоне ВИЧ – инфекции, по мнению ряда исследователей, вирус вызывает апоптоз ацинарных и островковых клеток, что приводит к экзокринной и эндокринной недостаточности органа [22, 23]. Сочетание впервые выявленной гипергликемии, признаков гипотрофии ПЖ (уменьшение размеров при КТ и УЗИ), наличия ВИЧ-инфекции, а так же гиперамилаземии (повышение активности панкреатической амилазы более чем в 3 раза от нормальных референсных значений) и типичной клинической картины болезни, мы трактовали, как панкреатит непосредственно связанный с вирусом иммунодефицита человека.

В наших наблюдениях не удалось доказать связь нетуберкулезных микобактерий, токсоплазм и пневмоцист с развитием острого панкреатита у лиц с ВИЧ - инфекцией, что вероятно объясняется редкой встречаемостью ассоциированных с ними панкреатитов или недостаточным обследованием пациентов.

В последнее десятилетие, в связи с появлением новых менее токсичных для поджелудочной железы препаратов для лечения ВИЧ, более широкий охват АРТ, изменил и структуру этиологических факторов возникновения острого панкреатита у ВИЧ-позитивных пациентов. В проведенном исследовании мы совершили попытку сравнить совокупность причин

ОП у ВИЧ - инфицированных и ВИЧ - негативных пациентов (таб. 2). Поскольку гендерных и возрастных различий, а также различия частоты отдельных клинических форм панкреатита между группами ВИЧ - положительных и ВИЧ - негативных пациентов выявлено не было при формировании таблицы эти факторы не учитывали.

Различия структуры этиологических причин панкреатита между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Это позволило отклонить нулевую гипотезу и подтвердить ранее описанные в литературе положения о возможном преобладании лекарственной этиологии панкреатита как следствия приёма, в том числе – антиретровирусных, препаратов в группе ВИЧ-инфициро-

ванных пациентов, и инфекционной этиологии в этой же группе вследствие иммунодефицита.

Высокая частота инфекционной и лекарственной этиологии панкреатита в группе ВИЧ-положительных пациентов логически должно соотноситься с иммунным статусом пациента. Как показало наше исследование, у больных с нормальным иммунным статусом, которые с высокой вероятностью регулярно принимают АРТ в структуре причин ОП превалировала лекарственная этиология панкреатита, а у пациентов с иммунодефицитом, соответственно преобладали инфекционные причины панкреатита. Результаты проверки данной гипотезы представлены в таблице 3.

Этиология панкреатита у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов

Таблица 2

Table 2

Etiology of pancreatitis in HIV-positive and HIV-negative patients

Группа	Этиология панкреатита									
	Алиментарная		ЖКБ и билиарная гипертензия		Лекарственная		Инфекционная		Неуточнённая	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВИЧ+	25	31,7	13	16,5	9	11,4	19	24,1	13	16,5
ВИЧ-	291	52,2	201	36,0	6	1,1	3	0,5	57	10,2

Причины панкреатита у ВИЧ – положительных пациентов с различным иммунным статусом

Таблица 3

Table 3

Causes of pancreatitis in HIV-positive patients with different immune status

Число CD4+ лимфоцитов/мкл	Этиология панкреатита									
	Алиментарная		ЖКБ и билиарная гипертензия		Лекарственная		Инфекционная		Неуточнённая	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
>200	12	28,6	12	28,6	9	21,4	0	0,0	9	21,4
<200	13	35,1	1	2,7	0	0,0	19	51,3	4	10,8

Различия частот причин ОП в группах статистически значимы ($p < 0,001$). Это позволяет отклонить нулевую гипотезу и принять альтернативную гипотезу о роли иммунного статуса в генезе панкреатита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Группа пациентов с положительным ВИЧ-статусом и числом CD4+ клеток свыше 200 в мкл, хотя и отличается по структуре от пациентов без ВИЧ-инфекции, однако более близка к ней по сравнению с пациентами с низким иммунным статусом (рис. 6).

Обсуждение. Наглядно изменения в этиологической структуре ОП демонстрирует сравнение результатов проведенного нами исследования и данных опубликованных Anderson F. Et al. (2017), основанных на анализе причин ОП в 2001-2010 годах [24]. Так по сведениям авторов, желчные конкременты и билиарная гипертензия стали причиной острого панкреатита у 17,9% ВИЧ-негативных



Рис. 6. Структура причин острого панкреатита у ВИЧ-негативных пациентов и ВИЧ-положительных пациентов с различным иммунным статусом
Fig. 6. Structure of causes of acute pancreatitis in HIV – negative patients and HIV-positive patients with different immune status

пациентов и 23,6% ВИЧ-инфицированных (1:1,3), что принципиально отличается от полученных нами данных, где это соотношение составляет 36,0% и 16,5% соответственно (2,2:1). Вероятно, это можно объяснить наследственными факторами, которые в большинстве случаев определяют частоту формирования желчных конкрементов у различных этнических групп и жителей разных континентов планеты, а также от характера питания и образа жизни. В проведенном нами исследовании подавляющее большинство включенных в исследование лиц были европейцами (распространенность ЖКБ наиболее высока), а в анализе проведенном Anderson F. et al. [24] выходцами с африканского континента.

Алкоголь и жирная пища, как причины ОП, по-прежнему занимают лидирующие положения в обеих группах больных. Так более 10 лет назад, алиментарные факторы послужили триггерами панкреатита у 24,5% ВИЧ – позитивных пациентов и у 68,3% ВИЧ – негативных больных (1:2,8). По результатам проведенного нами исследования это соотношение примерно составляет 52,2% и 31,7% (1,6:1), что указывает на сохраняющуюся главенствующую роль алиментарных факторов в развитии ОП во всех группах пациентов.

У больных из числа лиц, живущих с ВИЧ, за прошедшее десятилетие можно отметить значительное уменьшение случаев острого панкреатита, ассоциированного с АРТ: так в прошлом, лекарственные препараты стали причиной ОП в 35,8% наблюдений, а, по полученным нами данным, доля их в настоящее время составляет 11,4%. Это вероятно можно объяснить широким внедрением в клиническую практику менее токсичных для поджелудочной железы ингибиторов интегразы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Инфекционные агенты, по-прежнему, остаются факторами развития острого панкреатита у ВИЧ – инфицированных пациентов примерно в каждом пятом наблюдении, 18,9% по данным Anderson F. et al. [24] и 24,1% по результатам собственного исследования ($p=0,3$).

В клинической практике данные о наличии ВИЧ-инфекции и иммунном статусе пациента могут быть получены не ранее, чем через 3-5 суток от момента поступления в стационар, а подтверждение иммунным блоттингом может занять и более продолжительное время. В некоторых ситуациях пациент предоставляет сведения о наличии у него ВИЧ – инфекции и схему применяемой антиретровирусной терапии, но нередки и случаи сокрытия от лечащего врача сведений о ВИЧ – инфекции или эти данные не известны самому пациенту [25, 26].

В настоящее время медицинской промышленностью налажено производство экспресс – тестов для быстрой диагностики ВИЧ, которые доступны во многих стационарах нашей страны. Современные экспресс – тесты имеют чувствительность 91,1 % (95 % ДИ 87,5–93,7), специфичность 99,9 % (95 % ДИ 99,8–100) и положительную прогностическую ценность 99,3 % (95 % ДИ 97,4–99,8), что позволяет применять их в клинической практике в качестве

скрининговых методов [27, 28]. При обследовании пациента для постановки предварительного диагноза, так же возможно ориентироваться на косвенные признаки, указывающие на поздние стадии ВИЧ – инфекции: лейкопения, необъяснимая потеря массы тела за короткий промежуток времени, периферическая лимфаденопатия, орофарингеальный кандидоз, изменения в легких характерные для туберкулеза или вирусной пневмонии, длительная субфебрильная лихорадка, полиморфная сыпь [29].

Если алиментарные причины острого панкреатита были исключены, а при УЗИ не выявлено желчных конкрементов и протоковой гипертензии, то у пациентов, принимающих антиретровирусные препараты можно предположить лекарственную причину заболевания. В таких случаях, при низкой эффективности проводимых стандартных лечебных мероприятий, следует прекратить прием препаратов АРТ. Если пациент не привержен терапии или при осмотре определяются перечисленные выше косвенные признаки, указывающие на поздние стадии ВИЧ-инфекции, то стандартную терапию ОП следует комбинировать с эмпирическим назначением ганцикловира. Такой выбор связан с тем, что по данным проведенного нами исследования и по сведениям литературных источников, ЦМВ-инфекция является наиболее частой причиной ОП на фоне низкого иммунного статуса (68,4%) [30]. Коррекцию терапии проводят по результатам данных лабораторных и иммунологических тестов на другие оппортунистические инфекции.

Разработанный нами для применения в клинической практике алгоритм позволит практикующему врачу своевременно использовать весь диагностический спектр исследований и назначить адекватную терапию, исходя из полученных результатов (рис. 7).

Заключение. Безусловно, проведенное исследование не может быть эталонным, поскольку оно имело несколько существенных ограничений: небольшой размер выборки, прямое сравнение групп без учета потенциально искажающих факторов, таких, как сопутствующие сердечно-сосудистые, аутоиммунные, онкологические и обменные заболевания. Тем не менее, отчетливо просматривается тенденция к изменению этиологического фона при остром панкреатите у ВИЧ-инфицированных пациентов. Если в недавнем прошлом преобладали алиментарные, инфекционные и лекарственные факторы, то в настоящее время бремя последних значительно уменьшилось. Современные препараты, используемые для АРТ, гораздо реже вызывают острый панкреатит и причины поражения поджелудочной железы в этой группе не сильно отличаются от триггеров острого панкреатита у ВИЧ-негативных больных. Своевременное определение этиологического фактора острого панкреатита у ВИЧ – инфицированных пациентов является ключевым моментом, определяющим всю дальнейшую хирургическую тактику. Предложенный нами для клинической практики лечебно-диагностический алгоритм во многом позволит адаптировать диа-



Рис. 7. Лечебно-диагностический алгоритм при ВИЧ-ассоциированном панкреатите
 Fig. 7. Therapeutic and diagnostic algorithm for HIV-associated pancreatitis

гностику и стратегию лечения при ВИЧ-ассоциированном панкреатите, что позволит снизить высокую летальность в этой сложной группе 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 написа-

нии рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Благодарность врачу-патологоанатому, к.м.н., Зюзе Юлии Рашидовне за предоставленные микрофотографии и Минаеву Дмитрию Валентиновичу за помощь в подготовке текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. UNAIDS. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. – 2022; 6p. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
2. Справка ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г.» - 2021. – 4с. [Spravka FBUN «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii» Rospotrebnadzora «VICH-infekciya v Rossijskoj Federacii na 31 dekabrya 2021 g.». [Reference of the FBIS «Central Research Institute for Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance]. 2021; 4p. (In Russ.)]. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf>
3. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благостнов Д.А., и др. Диагностика и лечение острого панкреатита: монография // Москва: Видар, 2013 – 384 с. [Ermolov AS, Ivanov PA, Blagostnov DA, et al. Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita: monografiya [Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: monograph]. Moskva: Vidar [Moscow: Vidar]. 2013; 384 p. (In Russ.)].
4. Петри С.И., Дарвин В.В. Острый панкреатит у ВИЧ-инфицированных пациентов: современное состояние проблемы // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – №6(108). – С. 137-142. [Petri SI, Darvin VV. Ostryj pankreatit u VICH-inficirovannyh pacientov: sovremennoe sostoyanie problem [Acute pancreatitis in HIV-infected patients: the current developments]. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal [International Research Journal]. 2021; 6(108): 137-142. (In Russ.)]. DOI: 10.23670/IRJ.2021.108.6.060
5. Ющук Н.Д., Маев И.В., Овлащенко Е.И., Кучерявый Ю.А. Поражение поджелудочной железы при ВИЧ-инфекции // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2007. - №1. - С. 16-28. [Yushchuk ND, Maev IV, Ovlashenko EI, Kucheryavyy YuA. Porazhenie podzheludochnoj zhelezy pri VICH-infekcii [Pancreatic pathology at HIV-infection]. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii [Clinical prospects of gastroenterology, hepatology]. 2007; 1: 16-28. (In Russ.)].
6. Oliveira NM, Ferreira FA, Yonamine RY, et al. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. Einstein (Sao Paulo). 2014; 12(1): 112-9. DOI: 10.1590/s1679-45082014rw2561
7. Dragovic G. Acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: an issue of concern. Asian Pac J Trop Biomed. 2013; 3(6): 422-5. DOI: 10.1016/S2221-1691(13)60091-X
8. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых. – 2020. – 230с. – [Klinicheskie rekomendacii [Clinical guidelines]. VICH-infekciya u vzroslykh [HIV infection in adults]. – 2020; 230 p. (In Russ.)]. <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2020/06/KR79-ot-21.04.20.pdf?ysclid=16s9n4yj11190452654>
9. Szöke D, Ridolfo A, Valente C, et al. Frequency of Pancreatic Hyperamylasemia in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. Am J Clin Pathol. 2016; 145(1): 128-33. DOI: 10.1093/ajcp/aqv020
10. Chehter EZ, Longo MA, Laudanna AA, et al. Involvement of the pancreas in AIDS: a prospective study of 109 post-mortems. AIDS. 2000; 14(13): 1879-86. DOI: 10.1097/00002030-200009080-00001
11. Плоткин Д.В., Родоман Г.В., Решетников М.Н., и др. CMV-инфекция, как причина острой хирургической патологии // Хирург. – 2019. - №7. - С. 55-69. [Plotkin DV, Rodoman GV, Reshetnikov MN, et al. CMV-infekciya, kak prichina ostroj hirurgicheskoy patologii [CMV infection as the cause of acute surgical pathology]. Khirurg [Surgeon]. 2019; 7: 55-69. (In Russ.)].
12. Manfredi R, Calza L. HIV infection and the pancreas: risk factors and potential management guidelines. Int J STD AIDS. 2008; 19(2): 99-105. DOI: 10.1258/ijsa.2007.007076
13. Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, et al. Pancreatitis with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate [corrected]. Clin Infect Dis. 2003; 37(5): e57-62. DOI: 10.1086/376991
14. Пантелеев А.М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – Т. 93 №2. – С. 26-31. [Panteleev AM. Klinicheskoe predstavlenie o patogenezе generalizacii tuberkuleza u bol'nykh VICH-infekciej [Clinical notion of the pathogenesis of tuberculosis generalization in HIV-infected patients]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2015; 93(2): 26-31. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-2-26-31
15. Зюзя Ю.Р., Зимина В.Н., Пархоменко Ю.Г., и др. Корреляция морфологических признаков туберкулеза и состояния иммунного статуса при ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 92 № 11. - С. 48-53. [Zyuzya YuR, Zimina VN, Parkhomenko YuG, et al. Korrelyaciya morfologicheskikh priznakov tuberkuleza i sostoyaniya immunnogo statusa pri VICH-infekcii [Correlation between the morphological signs of tuberculosis and the immune status in HIV infection]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2014; 92(11): 48-53. (In Russ.)].
16. Клинические рекомендации. Острый панкреатит у взрослых. – 2020. – 63с. – [Klinicheskie rekomendacii [Clinical guidelines]. Ostryj pankreatit u vzroslykh [Acute pancreatitis in adults]. – 2020; 63p. (In Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/326_4
17. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. Gastroenterology Res. 2017; 10(3): 153-158. DOI: 10.14740/gr858w
18. Kanbay M, Sekuk H, Yilmaz U, et al. Acute pancreatitis associated with combined lisinopril and atorvastatin therapy. Dig Dis. 2005; 23(1): 92-4. DOI: 10.1159/000084729
19. Dickey SE, Mabry WA, Hamilton LA. Possible Sulfamethoxazole/Trimethoprim-Induced Pancreatitis in a Complicated Adolescent Patient Posttraumatic Injury. J Pharm Pract. 2015; 28(4): 419-24. DOI: 10.1177/0897190015585750
20. Ahmad J, Sayedy N, Sanivarapu R, et al. Pancreatitis in an Immunocompromised Patient. Case Rep Crit Care. 2021; 2021: 8811396. DOI: 10.1155/2021/8811396

21. Osiro S, Muhammad R, Ruiz J, et al. Acute necrotizing pancreatitis in the setting of CMV viremia and AIDS: a case report and review of literature from 1980 to 2012. *JOP*. 2012; 13(6): 705-11. DOI: 10.6092/1590-8577/1197
22. Marques L.M., Hurtado R., Chehter E.Z. HIV and Pancreas in the HAART ERA: Endocrinological Patterns. *JOP. J Pancreas (Online)* 2015; 16(6): 540-546.
23. New-Aaron M, Ganesan M, Dagur RS, et al. Pancreatogenic Diabetes: Triggering Effects of Alcohol and HIV. *Biology (Basel)*. 2021; 10(2): 108. DOI: 10.3390/biology10020108
24. Anderson F, Thomson SR. Pancreatitis in a high HIV prevalence environment. *S Afr Med J*. 2017; 107(8): 706-709. DOI: 10.7196/SAMJ.2017.v107i8.10296
25. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство (под ред. акад. РАМН В.В. Покровского). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 608 с. [ВИЧ-инфекция и СПИД. (pod red. akad. VV Pokrovskogo) [HIV infection and AIDS: National guidelines (ed. acad. RAMS VV Pokrovsky), Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2013. 608 p. (In Russ.)].
26. Чернявская О.А., Иоанниди Е.А., Фролова А.С. К вопросу о тайне диагноза ВИЧ-инфекции // Биоэтика. - 2016. - Т. 9. - №2. - С. 45-47. [Chernyavskaya OA, Ioannidi EA, Frolova AS. K voprosu o taine diagnoza VICH-infekcii [To the question of the mystery diagnosis HIV infection]. *BIOETICA [BIOETHICS]*. 2016; 9(2): 45-47. (In Russ.)].
27. Almaguer AG, Mendoza-Flores L, Sánchez-López LA, et. al. Correlation between rapid HIV testing and fourth-generation ELISA results for HIV detection among pregnant patients in the delivery room. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017; 137(1): 31-33. DOI: 10.1002/ijgo.12094
28. Kufa T, Kharsany AB, Cawood C, et. al. Misdiagnosis of HIV infection during a South African community-based survey: implications for rapid HIV testing. *J Int AIDS Soc*. 2017; 29; 20(6): 21753. DOI: 10.7448/IAS.20.7.21753
29. Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Афтаева Л.Н., Митрофанова Н.Н. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня CD4 клеток // Мед. науки. – 2016. Т.3. № 39. – С. 115-121. [Melnikov VL, Rybalkin SB, Aftaeva LN, Mitrofanova NN. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti VICH-infekcii v zavisimosti ot urovnya CD4 kletok [Clinical and epidemiological features of HIV infection depending on the level of CD4 cells]. *Med. nauki [Medical Sciences]*. 2016; 3(39): 115-121. (In Russ.)]. DOI: 10.21685/2072-30322016-3-13
30. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J*. 2008; 27; 5:47. DOI: 10.1186/1743-422X-5-47

НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС У БЕРЕМЕННЫХ КУРИЛЬЩИЦ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ХОБЛ

ДЗЮБАЙЛО АННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6908-4829, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и гемотрансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская 89, e-mail: adzyubajlo@yandex.ru

ЛОТКОВ ВЯЧЕСЛАВ СЕМЕНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3995-6988, докт. мед. наук, профессор кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии им. ЗДН РФ профессора В.В. Косарева ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская 89, e-mail: v.s.lotkov@gmail.com

Реферат. Введение. Изучена взаимосвязь степени никотиновой зависимости с функциональным состоянием щитовидной железы, системы аденокортикотропного гормона - кортизол и дисбалансом гормонов у курящих женщин при беременности, больных хронической обструктивной болезнью легких. **Цель исследования** - выявить и оценить взаимосвязь степени никотиновой зависимости с гормональным дисбалансом щитовидной железы, кортизолом и прогестероном у курящих беременных с разной степенью тяжести хронической обструктивной болезни легких. **Материалы и методы.** В основу исследования положены результаты изучения изменения показателей гормонов крови у 107 курящих женщин с хронической обструктивной болезнью легких и 136 некурящих женщин в различные триместры беременности, наблюдавшихся в женской консультации. Группу контроля составили здоровые некурящие пациентки. Диагноз хронической обструктивной болезни легких поставлен на основании клинических рекомендаций Российского респираторного общества (2021). Достоверность результатов оценивалась с помощью методов параметрической статистики. Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10, Microsoft Excel 2010. **Результаты и обсуждение.** Представленные данные выявили наличие у курильщиц статистически значимой и весьма тесной связи степени никотиновой зависимости с показателями дисбаланса исследуемых гормонов во всех триместрах беременности, с максимальными значениями в третьем триместре. Это связано с тем, что именно в третьем триместре беременности происходит максимальный рост показателей всех изучаемых гормонов, даже если на начальном этапе беременности показатель мог быть меньше нижней границы референтного интервала, как в случае с тиреотропным гормоном. **Вывод.** Никотиновая зависимость создает условия для развития эндокринного дисбаланса гормонов щитовидной железы, аденокортикотропного гормона, кортизола и прогестерона у беременных с разной степенью тяжести хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: степень никотиновой зависимости, дисбаланс половых гормонов.

Для ссылки: Дзюбайло А.В., Лотков В.С. Никотиновая зависимость и гормональный дисбаланс у беременных курильщиц с разной степенью тяжести ХОБЛ // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.18-22. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).18-22.

NICOTINE ADDICTION AND HORMONAL IMBALANCE IN PREGNANT SMOKERS WITH VARYING DEGREES OF COPD SEVERITY

DZYUBAILO ANNA V., ORCID ID: 0000-0001-6908-4829, C. Med. Sci., associate professor, Head of the Department of Internal Medicine with a course of Outpatient Medicine and Hemotransfusiology of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya St., 89, e-mail: adzyubajlo@yandex.ru

LOTKOV VYACHESLAV S., ORCID ID: 0000-0002-3995-6988, D. Med. Sci., professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after professor V.V. Kosarev of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya str., 89, e-mail: v.s.lotkov@gmail.com

Abstract. Introduction. The relationship between the degree of nicotine addiction and the functional state of the thyroid gland, the adrenocorticotrophic hormone-cortisol system and hormone imbalance in pregnant women smokers with chronic obstructive pulmonary disease was studied. **Aim.** The aim of the study was to identify and evaluate the relationship between the degree of nicotine dependence and hormonal imbalance of the thyroid gland, cortisol and progesterone in pregnant smokers with varying degrees of chronic obstructive pulmonary disease severity. **Material and methods.** The study is based on the results of studying changes in blood hormone indicators in 107 smoking women with chronic obstructive pulmonary disease and 136 non-smoking women in different trimesters of pregnancy observed in the antenatal clinic. The control group consisted of healthy non-smoking patients. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease was made based on the clinical recommendations of the Russian Respiratory Society (2021). The reliability of the results was evaluated using parametric statistics methods. The data obtained were processed using the Statistica 10 program, Microsoft Excel 2010. **Results and discussion.** The presented data revealed the presence in smokers of a statistically significant and very close relationship between the degree of nicotine dependence and the indicators of the imbalance of the hormones studied in all trimesters of pregnancy, with maximum values in the third trimester. This is due to the fact that it is in the third trimester of pregnancy that the maximum increase in the indicators of all studied hormones occurs, even if at the initial stage of pregnancy the indicator could be less than the lower limit of the reference interval, as in the case of thyroid-stimulating hormone. **Conclusion.** Nicotine addiction creates environment for the development of endocrine imbalance of thyroid hormones, adrenocorticotrophic hormone, cortisol and progesterone.

Keywords: degree of nicotine dependence, imbalance of sex hormones.

For reference: Dzyubailo A.V., Lotkov V.S. Nicotine addiction and hormonal imbalance in pregnant smokers with varying degrees of COPD severity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 18-22.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).18-22.

Введение. В статье представлены результаты взаимосвязи степени никотиновой зависимости с функциональным состоянием щитовидной железы, системы аденокортикотропный гормон (АКТГ) - кортизол и дисбалансом гормонов у курящих женщин при беременности, больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока [1]. ХОБЛ связана с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов [2].

По некоторым оценкам в странах с развитой промышленностью курение вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин [3]. В развивающихся странах – 45% мужчин и 20% женщин [4].

В развитии хронической обструктивной болезни легких играют роль как эндогенные факторы, так и воздействие факторов внешней среды [2]. Табакокурение остается основной экзогенной причиной ХОБЛ [5, 6].

В качестве эндогенных причин, участвующих в развитии ХОБЛ, рассматриваются функционально – гормональные нарушения (дисбаланс гормонов щитовидной железы, кортизола и половых гормонов) [7].

У больных ХОБЛ повышены уровни провоспалительных цитокинов - цитокины могут ингибировать синтез или секрецию тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тиреоидного гормон - связывающего белка, а также печеночного фермента йодтирониндеиодиназа 1-го типа, который превращает тироксина (Т4) в Т3 [7], что может быть фактором риска гиперплазии щитовидной железы во время беременности [8].

Система АКТГ - кортизол во время беременности подвергается значительной нагрузке в связи с колебаниями, обусловленными метаболическими и гормональными изменениями [9].

АКТГ - главный регулятор синтеза кортизола. Основная функция АКТГ – стимулировать выделение гормонов надпочечников – кортикостероидов (самым активным из которых является кортизол), половых гормонов (эстрогены, андрогены, прогестерон) [8].

Половые гормоны, в частности прогестерон, оказывают существенное влияние на функционирование органов дыхания, причём обладают разнонаправленным характером действия на бронхи [7]. Изменение баланса половых гормонов в репродуктивном возрасте и во время беременности может являться одним из значимых предрасполагающих факторов развития воспаления бронхов у женщин [10].

Цель исследования - выявить и оценить взаимосвязь степени никотиновой зависимости (СНЗ) с гормональным дисбалансом щитовидной железы, кортизолом и прогестероном у ку-

рящих беременных с разной степенью тяжести ХОБЛ.

Материал и методы. В основу исследования положены результаты изучения изменения показателей гормонов крови у 107 курящих женщин с ХОБЛ и 136 некурящих женщин в различные trimestры беременности, наблюдавшихся в женской консультации. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ХОБЛ поставлен на основании клинических рекомендаций Российского респираторного общества (2021). Результаты исследования анализировались с применением различных методов параметрической и непараметрической статистики. Перед применением всех методов статистического исследования проверялось подчиняется ли выборка гауссовскому (нормальному) закону распределения, подвергались анализу с использованием корреляционного (Спирмена) анализа. При использовании коэффициента корреляции применялись следующие критерии: $|r| \leq 0,20$ — очень слабая корреляция; $0,2 < |r| < 0,5$ слабая корреляция; $0,5 < |r| < 0,7$ средняя (умеренная) корреляция; $0,7 < |r| < 0,9$ — сильная корреляция; $0,9 < |r| \leq 1,0$ — очень сильная корреляция.

Результаты и их обсуждение. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи степени никотиновой зависимости и кортизола установлено, что никотиновая зависимость имеет обратную высокую корреляционную взаимосвязь с гормоном надпочечника – кортизолом ($r = -0,71$; $p < 0,05 - 0,000$). Максимально высокое среднее значение кортизола (коэффициент корреляции = $-0,71$) отмечено в третьем триместре беременности. Чем выше уровень кортизола с каждым триместром беременности, тем ниже степень никотиновой зависимости. (Таблица №1).

Никотиновая зависимость и уровень прогестерона имели обратную высокую корреляционную (Таблица №2).

Максимально высокие цифры показателя ранговой корреляции Спирмена зарегистрированы в третьем триместре беременности ($r = -0,70$; $p < 0,05 - 0,000$). Таким образом, с увеличением уровня прогестерона происходит снижение степени никотиновой зависимости.

Рассматривая взаимосвязь степени никотиновой зависимости и уровня АКТГ во время беременности и после родов, установлено, что АКТГ и степень никотиновой зависимости имеют среднюю обратную корреляционную взаимосвязь. Максимальные цифры показателя ранговой корреляции Спирмена отмечены в третьем триместре ($r = -0,55$; $p < 0,05 - 0,000$). Следовательно, чем выше уровень АКТГ, тем ниже степень никотиновой зависимости (Таблица №3).

Анализируя взаимосвязь степени никотиновой зависимости и функциональную активность щитовидной железы во время беременности и после родов установлено, что ТТГ (гормон гипофиза) и

Таблица 1

Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и показателей кортизола во всех триместрах в популяции курящих беременных женщин

Table 1

The relationship between the degree of nicotine dependence and cortisol indicators in all trimesters in the smoking population of pregnant women

Периоды гестации/ фазы цикла	Соотношение СНЗ/ гормоны	Число набл.	Показатели- Спирмена R	t-критерий (N-107)	ошибка p-уров.
1 триместр	СНЗ и КОРТИЗОЛ	107	-0,47	-8,31	0,000
2 триместр	СНЗ и КОРТИЗОЛ	107	-0,62	-12,11	0,000
3 триместр	СНЗ и КОРТИЗОЛ	107	-0,71	-15,63	0,000
После родов	СНЗ и КОРТИЗОЛ	107	-0,45	-7,88	0,000
Группа контр	СНЗ и КОРТИЗОЛ	42	0,00	0,00	1,000

Таблица 2

Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и показателей половых гормонов в популяции курящих беременных женщин

Table 2

The relationship between the degree of nicotine dependence and indicators of sex hormones in the smoking population of pregnant women

Периоды гестации/ фазы цикла	Соотношение СНЗ/ гормоны	Число набл.	Показатели- Спирмена R	t-критерий (N-107)	ошибка p-уров.
1 триместр	СНЗ и прогестерон	107	-0,54	-9,93	0,000
2 триместр	СНЗ и прогестерон	107	-0,62	-12,25	0,000
3 триместр	СНЗ и прогестерон	107	-0,70	-15,02	0,000
После родов фолликулярная фаза	СНЗ и прогестерон	107	-0,09	-0,98	0,327
После родов лютеиновая фаза	СНЗ и прогестерон	107	-0,23	-2,53	0,013
Группа контр	СНЗ и прогестерон	26	0,00	0,00	1,000
Группа контр	СНЗ и прогестерон	15	0,00	0,00	1,000

Таблица 3

Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и показателей АКТГ в популяции курящих беременных женщин

Table 3

The relationship between the degree of nicotine dependence and ACTH indicators in the smoking population of pregnant women

Периоды гестации/ фазы цикла	Соотношение СНЗ/ гормоны	Число набл.	Показатели Спирмена R	t-критерий (N-107)	ошибка p-уров.
1 триместр	СНЗ и АКТГ_	107	-0,30	-4,89	0,000
2 триместр	СНЗ и АКТГ_	107	-0,47	-8,37	0,000
3 триместр	СНЗ и АКТГ_	107	-0,55	-10,26	0,000
После родов	СНЗ и АКТГ_	107	-0,30	-4,81	0,000
Группа контр	СНЗ и АКТГ_	42	0,00	0,00	1,000

степень никотиновой зависимости имеют среднюю обратную корреляционную взаимосвязь (Таблица №4).

Максимально высокие цифры показателя ранговой корреляции Спирмена зарегистрированы в третьем триместре беременности ($r = -0,50$; $p < 0,05 - 0,000$).

Таким образом, с увеличением уровня тиротропного гормона происходит снижение степени никотиновой зависимости.

Рассматривая взаимосвязь свободного тироксина (Т4) и степени никотиновой зависимости необходимо отметить, что с каждым триместром также происходит увеличение показателя ранговой корреляции Спирмена, максимальные значения зарегистрированы в третьем триместре беременности ($r = -0,50$; $p < 0,05 - 0,000$) (Таблица №4).

Средняя обратная корреляционная взаимосвязь между Т4 и никотиновой зависимостью свидетельствует о вероятности снижения степени никотино-

Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и показателей гормонов гипофиза и щитовидной железы в популяции курящих беременных женщин

The relationship between the degree of nicotine dependence and indicators of pituitary and thyroid hormones in the smoking population of pregnant women

Периоды гестации/ фазы цикла	Соотношение СНЗ/ гормоны	Число набл.	Показатели- Спирмена R	t-критерий (N-107)	ошибка p-уров.
1 триместр	СНЗ и ТТГ	107	-0,36	-5,96	0,000
2 триместр	СНЗ и ТТГ	107	-0,38	-6,28	0,000
3 триместр	СНЗ и ТТГ	107	-0,50	-8,93	0,000
После родов	СНЗ и ТТГ	107	-0,16	-2,51	0,013
Группа контр	СНЗ и ТТГ	42	0,00	0,00	1,000
1триместр	СНЗ и Т4_свободный	107	-0,57	-10,76	0,000
2 триместр	СНЗ и Т4_свободный	107	-0,63	-12,65	0,000
3 триместр	СНЗ и Т4_свободный	107	-0,68	-14,24	0,000
После родов	СНЗ и Т4_свободный	107	-0,58	-11,11	0,000
Группа контр	СНЗ и Т4_свободный	42	0,00	0,00	1,000

вой зависимости, при увеличении показателя свободного тироксина.

Представленные данные доказывают наличие у курильщиц статистически значимой и весьма тесной связи степени никотиновой зависимости с показателями дисбаланса исследуемых гормонов во всех триместрах беременности, с максимальными значениями в третьем триместре.

Вероятно, это связано с тем, что именно в третьем триместре беременности происходит максимальный рост показателей всех изучаемых гормонов, даже если на начальном этапе беременности показатель мог быть меньше нижней границы референтного интервала, как в случае с тиреотропным гормоном.

Выводы. Никотиновая зависимость создает условия для развития эндокринного дисбаланса гормонов щитовидной железы, АКТГ, кортизола и прогестерона. Концентрация свободного тироксина (Т4) и степень никотиновой зависимости находятся в обратной корреляционной зависимости. Средняя обратная корреляционная взаимосвязь между Т4 и никотиновой зависимостью, свидетельствует о вероятности снижения степени никотиновой зависимости при увеличении показателя свободного тироксина.

Степень никотиновой зависимости и тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ) находятся в обратной корреляционной взаимосвязи с максимально высокими цифрами показателя ранговой корреляции Спирмена, зарегистрированным в третьем триместре беременности. С увеличением уровня тиреотропного гормона происходит снижение степени никотиновой зависимости. Адренкортикотропный гормон передней доли гипофиза (АКТГ) и степень никотиновой зависимости имеют среднюю обратную корреляционную взаимосвязь - чем выше уровень АКТГ, тем ниже степень никотиновой зависимости. Чем выше уровень кортизола с каждым

триместром беременности, тем ниже степень никотиновой зависимости и, возможно, меньше вероятность развития ХОБЛ. Никотиновая зависимость и уровень прогестерона - обратная корреляционная взаимосвязь: с увеличением уровня прогестерона происходит снижение степени никотиновой зависимости.

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. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2018.
2. Федеральные клинические рекомендации по лечению ХОБЛ, 2018. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po lecheniyu HOBL [Federal Clinical guidelines for COPD treatment]. 2018. (In Russ.)].
3. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 693–718. (<http://www.goldcopd.com>). DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST
4. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest 2011; 139: 752–763. (<http://www.goldcopd.com>). DOI: 10.1378/chest.10-1253

5. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин. Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 111-118. [Cvetkova OA, Mustafina MH. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih u zhenshchin. [Chronic obstructive pulmonary disease in women]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2010; 1; 111-118. (In Russ.)]. DOI:10.18093/0869-0189-2010-1-111-118
6. Ануварбекова А.А., Уланбекова Т.У. Никотиновая зависимость и факторы, мотивирующие и поддерживающие ее. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. – № 12-2. – С. 257-261. [Anuvarbekova AA, Ulanbekova TU. Nikotinovaya zavisimost' i faktory, motiviruyushchie i podderzhivayushchie ee. [Nicotine addiction and factors motivating and supporting it]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2017; 12-2: 257-26. (In Russ.)].
7. Давудова Д.М. Особенности клинического течения бронхиальной астмы и коррекция дисгормональных нарушений у женщин фертильного возраста вне и во время беременности. Автореферат дис. канд. мед. наук. М. – 2008. – 21с. [Davudova DM. Osobennosti klinicheskogo techeniya bronhial'noj astmy i korrekciya disgormonal'nyh narushenij u zhenshchin fertil'nogo vozrasta vne i vo vremya beremennosti [Features of the clinical course of bronchial asthma and correction of dishormonal disorders in women of fertile age outside and during pregnancy]. Avtoreferat dis. kand. med. nauk [Abstract dis. candidate of Medical Sciences]. M; 2008; 21s. (In Russ.)].
8. LE Seyler Jr, O Pomerleau, J B Fertig, et al. The effect of smoking on the secretion of ACTH and cortisol. The science of life. 1984; 34(1): 57-65. DOI: 10.1016/0024-3205(84)90330-8
9. Дзюбайло А.В., Лотков В.С. Влияние табакокурения на акушерский анамнез женщин в период беременности. Санитарный врач. – 2020. – №2. – С. 73-77. [Dzyubajlo AV, Lotkov VS. Vliyanie tabakokureniya na akusherskij anamnez zhenshchin v period beremennosti [The influence of tobacco smoking on the obstetric history of women during pregnancy]. Sanitarnyj vrach [Sanitary doctor]. 2020; 2: 73-77. (In Russ.)].
10. Schultze A, Kurz H, Stumpflen I, Hafner E. Smoking prevalence among pregnant women from 2007 to 2012 at a tertiary-care hospital. Eur. J. Pediatr. 2016; 175(6): 833–840. DOI: 10.1007/s00431-016-2710-1

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК В ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДАХ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, e-mail: luizak58@mail.ru

ИВАНОВА АНТОНИНА ЛЬВОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2054-7591; ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, e-mail: ial.antonina@yandex.ru

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2277-9425; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, e-mail: medicpro21@mail.ru

ОДИНЦОВА АНАСТАСИЯ ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-7069-5029; студентка медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, e-mail: anastasia.od.99@mail.ru

ГУРЬЕВА АГЛАИДА ВАЛЕРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5862-5594; студентка медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, e-mail: aglada.gur@yandex.ru

КОМЕЛЯГИНА НАДЕЖДА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-4155-4849; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, e-mail: comelya76@mail.ru

ГАВРИЛОВА ЭЛЬВИРА СТАНИСЛАВОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6962-4266; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, e-mail: ges2201@yandex.ru

АНИСИМОВА ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5687-9278; канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, e-mail: anis2106@yandex.ru

Реферат. Введение. Значительная часть пациентов, госпитализируемых в связи с декомпенсацией цирроза печени, имеют те или иные нарушения функции почек (острое повреждение почек, гепаторенальный синдром, хроническая болезнь почек). Однако мало изучено их влияние на летальность при циррозе печени. **Цель исследования** – изучение роли почечной дисфункции в летальных исходах при циррозе печени. **Материалы и методы.** Было проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включали пациентов с подтвержденным диагнозом цирроза печени, госпитализированных в гепатологическое отделение и/или в отделение анестезиологии-реанимации Городской клинической больницы №1 Министерства здравоохранения Чувашии в 2014-2018 годы. Ретроспективно изучали истории болезни пациентов, у умерших больных анализировали заключения патологоанатомических вскрытий. При этом учитывали демографические показатели больных, этиологические факторы цирроза, степень компенсации по шкале Чайлд-Пью, осложнения и причины летальных исходов цирроза печени; результаты инструментальных исследований, лабораторных анализов. Особое внимание уделяли изучению частоты встречаемости различных типов почечной дисфункции. Потенциальные факторы риска смерти больных были определены с помощью одномерного регрессионного анализа. **Результаты и обсуждение.** В течение 5 лет с 2014 года по 2018 год получили стационарное лечение 634 пациента с декомпенсацией цирроза с общим числом госпитализаций равным 1672. В период первой госпитализации погибли 140 больных, что составляет 22,1% от всего количества больных. Средний возраст умерших больных равнялся 51,4±13,6 годам. В этиологической структуре цирроза с летальным исходом преобладала алкогольная болезнь печени (в 35,7 % случаев). Летальность была связана в 74,2% случаев с почечной дисфункцией. Пациенты с декомпенсацией цирроза печени умирали наиболее часто (26,4%) от прerenального острого повреждения почек. Летальный исход при циррозе в большей степени зависел от показателей, характеризующих функциональное состояние почек (сывороточные уровни мочевины, креатинина, скорость клубочковой фильтрации), систему гемостаза (протромбиновый индекс), и в меньшей степени от показателей, характеризующих функциональное состояние печени. **Вывод.** Летальные исходы при циррозе печени были связаны в 74,2% случаев в той или иной степени с почечной дисфункцией.

Ключевые слова: цирроз печени, летальность, гепаторенальный синдром, острое повреждение почек.

Для ссылки: Карзакова, Л.М., Иванова А.Л., Кудряшов С.И. и др. Роль дисфункции почек в летальных исходах при циррозе печени // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.23-33. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).23-33.

THE ROLE OF RENAL DYSFUNCTION IN FATAL OUTCOMES IN THE LIVER CIRRHOSIS

KARZAKOVA LOUISE M., ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300, D. Med. Sci, Professor, Head of Department of Internal Diseases, Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii' av., 15, e-mail: luizak58@mail.ru (author for correspondence)

IVANOVA ANTONINA L., ORCID ID: 0000-0003-2054-7591; Assistant Professor of Department of Internal and Advanced Internal Medicine, Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii' av., 15, e-mail: ial.antonina@yandex.ru

KUDRYASHOV SERGEY I., ORCID ID: 0000-0003-2277-9425; C. Med. Sci, Associate professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii' av., 15, e-mail: medicpro21@mail.ru

ODINTSOVA ANASTASIA V., ORCID ID: 0000-0001-7069-5029; student of the Faculty of Medicine, Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii' av., 15, e-mail: anastasia.od.99@mail.ru

GURIEVA AGLAIDA V., ORCID ID: 0000-0002-5862-5594; student of the Faculty of Medicine, Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii' av., 15, e-mail: aglaida.gur@yandex.ru

KOMELYAGINA NADEZHDA A., ORCID ID: 0000-0002-4155-4849; C. Med. Sci., Associate Professor of Department of Internal Diseases, Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii' av., 15; e-mail: comelya76@mail.ru

GAVRILOVA ELVIRA S., ORCID ID: 0000-0001-6962-4266; C. Med. Sci., Associate Professor of Department of Internal Diseases, Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii' av., 15; e-mail: ges2201@yandex.ru

ANISIMOVA TATIANA A., ORCID ID: 0000-0001-5687-9278; C. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Children's Diseases, Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii' av., 15; e-mail: anis2106@yandex.ru

Abstract. Introduction. A significant proportion of patients hospitalized due to decompensation of liver cirrhosis have some kind of renal dysfunction (acute kidney injury, hepatorenal syndrome, chronic kidney disease). However, their effect on mortality in cirrhosis has been little studied. **Aim.** The aim of the research was to study the role of renal dysfunction in fatal outcomes in cirrhosis. **Material and methods.** The retrospective cohort study was conducted, which included patients with a confirmed diagnosis of cirrhosis hospitalized in the hepatological department and/or the department of anesthesiology-intensive care of City Clinical Hospital No. 1 of the Ministry of Health of Chuvashia in 2014-2018. The medical histories of patients were retrospectively studied. The conclusions of pathoanatomic autopsies were analyzed in deceased patients. At the same time, demographic indicators, etiological factors of cirrhosis, the degree of compensation on the Child-Pugh scale, complications and causes of deaths were taken into account. The results of instrumental studies, laboratory tests were also considered. Particular attention was paid to the study of the frequency of occurrence of various types of renal dysfunction. Potential risk factors for death of patients were determined using a one-dimensional regression analysis. **Results and discussion.** During 5 years from 2014 to 2018, 634 patients with cirrhosis decompensation received inpatient treatment with a total number of hospitalizations equal to 1,672. During the first hospitalization, 140 patients died, which is 22.1% of the total number of patients. The average age of the deceased patients was 51.4±13.6 years. Alcoholic liver disease prevailed in the etiological structure of fatal cirrhosis (in 35.7% of cases). Hospital mortality was associated in 74.2% of cases with renal dysfunction. Patients with cirrhosis decompensation died most often (26.4%) from prerenal acute kidney injury. The fatal outcome in cirrhosis was more dependent on indicators characterizing the functional state of the kidneys (serum levels of urea, creatinine, glomerular filtration rate), the hemostasis system (prothrombin index), and to a lesser extent on indicators characterizing the functional state of the liver. **Conclusion.** Fatal outcomes in cirrhosis were associated in 74.2% of cases to some extent with renal dysfunction.

Key words: liver cirrhosis, lethality, hepatorenal syndrome, acute kidney injury.

For reference: Karzakova LM, Ivanova AL, Kudryashov SI, et al. The role of renal dysfunction in the fatal outcomes in liver cirrhosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 23-33. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).23-33.

Введение. Цирроз печени (ЦП) является терминальной стадией большинства хронических заболеваний печени и ассоциируется с развитием различных жизнеугрожающих состояний и высоким риском смертности больных. ЦП распространен в большей степени в развитых странах, показатели заболеваемости и смертности при ЦП имеют максимальные значения в европейских странах. Так, если ЦП занимает в Европе четвертое место среди основных причин смертности населения [1], то в мире лишь одиннадцатое [2]. В 2017 году было зарегистрировано во всем мире 112 миллионов случаев компенсированного ЦП и 10,6 миллиона случаев декомпенсированного ЦП [3]. Известно, что декомпенсация ЦП обусловлена в большинстве случаев кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода или желудка, развитием асцита, энцефалопатии и/или инфекционных осложнений [4]. Значительная часть госпитализируемых в связи с развитием декомпенсации пациентов с ЦП имеют те или иные нарушения функции почек, в числе которых острое повреждение почек (ОПП), хроническая болезнь почек (ХБП) и гепаторенальный синдром (ГРС) [5]. В литературе встречается достаточно много работ, посвященных изучению ОПП у больных ЦП. Представленные разными авторами данные о частоте встречаемости ОПП среди госпитализированных пациентов с ЦП очень вариabельны – от 12,9 % до 53% [6, 7]. Сообщается о высо-

ком уровне летальности у госпитализированных пациентов с ЦП, достигающем 76,1% при развитии ОПП [8]. Выделяют три типа ОПП у больных ЦП: 1) преренальное ОПП, связанное преимущественно с гиповолемией; 2) ренальное, являющееся в преобладающем большинстве случаев следствием остро тубулярного некроза (ОТН) и тубулоинтерстициального нефрита; 3) ОПП как вариант ГРС. Ранее выделяли два типа ГРС: 1 типа и 2 типа [9]. В настоящее время различают ГРС, проявляющийся как ОПП (ГРС-ОПП) и ГРС-не ОПП. ГРС-ОПП – это острая почечная недостаточность, возникающая вследствие системной вазодилатации и вторичной почечной вазоконстрикции у пациентов с прогрессирующим ЦП и связанным с ним асцитом. Если нарушение функции почек происходит относительно медленно на фоне имеющихся изменений в почках, соответствующих критериям ХБП, то такой тип ГРС считается ГРС-не ОПП, или ГРС-ХБП. Развитие ГРС у пациентов с ЦП представляет большую угрозу для жизни [5]. В большинстве опубликованных работ рассматривается связь летальности при ЦП с ОПП, однако мало внимания уделяется изучению влияния конкретных проявлений ОПП, в частности ГРС-ОПП, а также ГРС-ХБП на летальность при ЦП. Не изучено влияние ХБП на исход декомпенсированного ЦП.

Цель исследования - изучение роли почечной дисфункции в летальных исходах при ЦП.

Материал и методы. Было проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включали пациентов с подтвержденным диагнозом ЦП, госпитализированных в гепатологическое отделение и/или в отделение анестезиологии-реанимации БУ «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии в 2014-2018 годы. Изучали истории болезни пациентов, сведения из амбулаторных карт, у умерших больных анализировали заключения патологоанатомических вскрытий. Анализ историй болезни пациентов показал, что диагноз ЦП основывался на анамнестических данных, клинико-лабораторных показателях, результатах инструментальных исследований (эхография, доплерография печени, эластография – FibroScan), при необходимости – морфологических исследований биопсийного материала печени. С целью выяснения этиологии ЦП проводили изучение маркеров вирусных гепатитов В, С, D. Гепатит В устанавливали на основании обнаружения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBV), гепатит С – выявления РНК вируса гепатита С (HCV), гепатит D – обнаружения РНК вируса гепатита D (HDV). Алкогольная этиология ЦП устанавливалась в соответствии с рекомендациями Научного общества гастроэнтерологов России по анамнестическим сведениям о злоупотреблении алкоголем (регулярный прием 40 г алкоголя в сутки в пересчете на чистый алкоголь у мужчин и 20 г алкоголя у женщин), с учетом выявления клинических «стигм» хронической алкоголизации (полинейропатия, гипотрофия мышц плечевого пояса, гинекомастия, яркие сосудистые звездочки, раздражительность, тремор пальцев рук и другие) и лабораторных признаков (преобладание повышения уровня аспартатаминотрансферазы – АсАТ над уровнем аланинаминотрансферазы – АлАТ, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы – ГГТП, макроцитарная анемия, повышение уровня IgA в сыворотке крови и другие) [10]. Подтверждение употребления алкоголя проводилось с помощью анкет «CAGE» и «AUDIT» [10, 11]. Аутоиммунный ЦП определяли на основании критериев Международной рабочей группы по аутоиммунному гепатиту, в том числе – обнаружения антинуклеарных и антигладкомышечных аутоантител [12]. Основным условием диагностики ЦП при неалкогольной жировой болезни печени являлось наличие жировых отложений в печени, обнаруженное при инструментальных или морфологических исследованиях [13]. При диагностике первичного билиарного цирроза (ПБЦ) было решающим обнаружение клинико-лабораторных признаков холестаза и антимитохондриальных аутоантител [14].

Дифференцировали следующие формы почечных дисфункций у больных ЦП: ОПП, ХБП, ГРС. Критериями установления ОПП служили обновленные рекомендации Международного клуба по изучению асцитозов (International Club of Ascites – ICA): повышение сывороточного креатинина на 26,5 мкмоль/л (или 0,3 мг/дл) за 48 ч или на 50% относительно самого низкого значения за последние 7

дней, или снижение выделения мочи на 0,5 мл/кг/ч за последние 6 ч [15]. ГРС-ОПП диагностировали путем исключения других типов ОПП, опираясь на следующие конкретные критерии [16]: 1) наличие у пациентов ЦП и асцита; 2) отсутствие шока; 3) отсутствие эффекта лечения ОПП в течение двух дней после отмены терапии диуретиками и назначения переливания альбумина из расчета 1 мл на 1 кг массы тела; 4) отсутствие факта использования нефротоксических препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства и другие); 5) отсутствие макроскопических изменений в структурах почек, определяемое по отсутствию гематурии (число эритроцитов в моче менее 50) и протеинурии (уровень белка в моче менее 0,5 г в сутки), а также изменений при ренальной ультрасонографии. Состояния, при которых наблюдалось уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже уровня 60 мл / мин на 1,73 м² менее чем 3 месяца или снижение СКФ на 35% и более менее чем за 3 месяца, были определены как ГРС-ХБП [17]. Критериями установления преренального ОПП служили следующие показатели: 1) удельный вес мочи более 1020; 2) осмоляльность мочи более 500 мосм/кг H₂O; 3) концентрация натрия в моче ниже 10 ммоль/л; 4) фракционная экскреция натрия с мочой менее 0,01(1 %) у пациентов с олигурией, не получавших диуретики; 5) фракционная экскреция мочевины с мочой менее 35 %; 6) отношение азота мочевины крови к креатинину крови более 20:1; 7) тахикардия, снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст., ортостатическое снижение артериального давления, сухость слизистых оболочек; 8) анамнестические данные (рвота, длительная диарея, полиурия, кровотечение, инфекция, снижение ударного объема сердца и другие). При диагностике ОН опирались на следующие клинико-лабораторные показатели: 1) наличие зернистых и/или эпителиальных цилиндров, и/или свободных эпителиальных клеток в осадке мочи; 2) фракционная экскреция натрия с мочой более 2% или концентрации натрия в моче более 40 ммоль/л; 3) длительная гипотензия, тахикардия, сепсис или кровотечение. Постренальная почечная дисфункция подтверждалась лучевой визуализацией гидронефроза на фоне олигурии или анурии.

В исследование отбирали пациентов с ЦП и асцитом старше 18 лет, госпитализированных с первым случаем декомпенсации ЦП. Критериями исключения являлись: реципиенты донорской печени; онкологические заболевания (в том числе гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома); ВИЧ-инфекция; дисфункция сердечно-сосудистой системы; неполные анамнестические, физикальные или лабораторно-инструментальные данные у пациента. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. Требование письменного информированного согласия для группы ретроспективного исследования

было отменено этическим комитетом. Началом исследования считали момент госпитализации пациентов с первым случаем декомпенсации ЦП. В наблюдаемом периоде (2014-2018 годы) многие пациенты имели повторные госпитализации. Конечной точкой исследования являлось состояние больных на январь 2019 года, когда проводили оценку летальности и выживаемости, и когорту обследованных делили на две группы – группу выживших и группу умерших больных. Анамнестические данные, клиничко-лабораторные показатели, данные результатов инструментального исследования, полученные при обследовании больных при первой госпитализации, вносили в среду Excel и программу Statistica-10 для проведения статистического анализа. При этом учитывали демографические показатели (возраст, пол), этиологические факторы ЦП, степень компенсации по шкале Чайлда-Пью, осложнения (кровотечения, инфекции, печеночная недостаточность, ОПП, ГРС, ХБП) и причины смертельных случаев; данные инструментальных исследований (эластография – FibroScan для оценки степени фиброза печени, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек), результаты гистологических исследований биоптата печени. СКФ определяли расчетным методом с помощью формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Для статистического анализа использовали компьютерную программу – версию Statistica-10.0 (США). Дихотомические показатели выражали в количестве случаев, при необходимости в относительных величинах, их значения сравнивали с помощью критерия « χ^2 » для четырехпольных таблиц. Совокупность количественных показателей в группах исследования проверяли на нормальность (симметричность) распределения методом Холмгорова-Смирнова. При нормальном распределении данные выражали с помощью средней арифметической и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), при ненормальном – медианы и межквартильного размаха ($Me/P25 - P75$). Степень различий в группах оценивали в первом случае с помощью параметрического теста Стьюдента, в последнем случае – непараметрического критерия Mann-Whitney ($pm-w$). Корреляционный анализ показателей осуществляли путем расчета коэффициента корреляции по Спирмену (rs). Проводили однофакторный анализ факторов риска смерти у пациентов с ЦП с использованием одномерного регрессионного анализа Кокса.

Результаты исследования и их обсуждение.

Из В течение 5 лет с 2014 года по 2018 год получили стационарное лечение 634 пациента с декомпенсацией ЦП с общим числом госпитализаций равным 1672. При этом 272 пациента госпитализировались за 5-летний период лишь единожды, а среднее число госпитализаций остальных 362 больных составило 3,86 в течение 5 лет. Средний возраст обследованных больных в момент первой госпитализации равнялся $53,9 \pm 12,3$ годам. Число пациентов мужского пола (372 человека, 58,7%) преобла-

дало над числом больных женщин (262 человека, 41,3%). У 495 (78 %) больных был установлен ЦП класса С по Чайлд-Пью, у 135 (21,3%) – класса В и у 4 (0,6%) – класса А. Среди групп больных ЦП различной этиологии преобладали по численности пациентов две группы – группа пациентов с алкогольным ЦП и группа пациентов с ЦП вирусной (HCV) этиологии, на долю которых приходилось 28,9 % и 27,3% от общего числа больных соответственно (табл. 1). Пятой части пациентов (19,1%) был выставлен криптогенный ЦП. Несколько меньше больных (12,6%) насчитывалось в группе пациентов, у которых ЦП развился в исходе гепатита С, сочетающегося с алкогольной болезнью печени. Сопоставление полученных результатов с литературными данными показало, что наши данные совпадают частично с таковыми у Маевской М.В. [18] и Choi Y. J. с соавторами [6], согласно которым в России и Южной Корее основными этиологическими факторами ЦП являются вирусы гепатитов В, С и алкогольная болезнь печени.

Однако результаты нашего исследования свидетельствуют о малой доле представленности вируса гепатита В (5,6%) в общей этиологической структуре ЦП, что можно объяснить поступательным снижением уровня заболеваемости гепатитом В в течение последних десятилетий в связи с всемирной реализацией программы вакцинации от инфекции HBV и наличием эффективных противовирусных препаратов из группы аналогов нуклеозидов – энтекавира и ламивудина, позволяющих предотвратить развитие ЦП. По данным зарубежных авторов, показатели этиологии ЦП варьируют в различных частях мира. Так, алкоголизм, гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени являются наиболее распространенными причинами в западных странах [19], тогда как хронический гепатит В является основной причиной ЦП в Азиатско-Тихоокеанском регионе [20]. В последние десятилетия неалкогольная жировая болезнь стала ведущей причиной хронических заболеваний печени в ряде регионов мира, ее распространенность в мире достигла 25,2%; самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке (30,4%) и на Ближнем Востоке (31,8%), за которыми следуют Азия (27,4%), США (24,1%) и Европа (23,7%) [21].

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии значительных гендерных различий в группах больных ЦП различной этиологии. Так, в составе групп пациентов с ЦП вирусной (HBV), алкогольной, сочетанной алкогольно-вирусной (HBV или HCV) этиологии преобладали мужчины, в то время как в группе больных ПБЦ преобладали лица женского пола. Выявлялись межгрупповые различия и по возрастному показателю. Так, если наибольший средний возраст имели больные ПБЦ ($61,0 \pm 6,03$ года), то наименьший – пациенты с ЦП смешанного генеза (HCV + алкогольная болезнь печени), возраст которых составлял $43,2 \pm 9,2$ года, что в 1,4 раза меньше значения сравниваемой группы.

За пятилетний период наблюдения погибли 188 госпитализированных по поводу декомпен-

Состав групп больных ЦП

Composition of groups of patients with LC

Этиологический фактор ЦП	Больные n (%)	Возраст при первой госпитализа- ции, годы	Муж. n	Жен. n	χ^2
Гепатит В	36 (5,6%)	50,4±12,4	28	8	0,001
Гепатит С	173 (27,3%)	57,4±11,5	82	91	NS
Аутоиммунный гепатит	3 (0,5%)	56,7±4,2	1	2	NS
Алкогольная болезнь печени	183 (28,9%)	52,0±11,6	118	65	0,001
Неалкогольная жировая болезнь печени	5 (0,8%)	59,1±7,8	3	2	NS
Первичный билиарный цирроз	13 (2%)	61,0±6,03	1	12	0,001
Микст-вирусная инфекция (гепатит В+ гепатит С)	9 (1,4%)	49,7±14,2	6	3	NS
Микст-вирусная инфекция (гепатит В + гепатит С + гепатит D)	2 (0,3%)	48,9±13,3	2	0	NS
Гепатит В + алкогольная болезнь печени	8 (1,3%)	50,1±15,0	7	1	0,003
Гепатит С+ алкогольная болезнь печени	80 (12,6%)	43,2±9,2	59	21	0,001
Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени	1 (0,2%)	35	1	0	NS
Криптогенный цирроз печени	121(19,1%)	58,3±11,3	64	57	NS
Итого	634 (100%)	53,9±12,3	372	262	0,001

Примечание: n – число больных, Муж. – мужчины, Жен. – женщины, χ^2 – степень достоверности различий гендерного состава групп больных, NS – различие не достоверно.

саци ЦП пациентов (табл. 2). 140 (74,5% от общего числа умерших больных) смертельных исходов наблюдалось при первой госпитализации больных с декомпенсацией ЦП, 11,7 % – при второй, 10,1% – при третьей, 1,6 % – при четвертой. По результатам крупномасштабного популяционного исследования с охватом 3,6 миллионов госпитализированных больных летальность при ЦП равнялась 7,3% [22]. Однако намного выше показатель госпитальной летальности, составивший 64,5%, получен авторами другого исследования [8]. Следует отметить, что в приведенных работах авторы не указывали, смерть больных наступала при первом случае декомпенсации ЦП или повторном. Что касается данных нашего исследования, наиболее высокий показатель летальности (22,1%) наблюдался у впервые госпитализированных по поводу декомпенсации ЦП пациентов. Анализ всех показателей, связанных с летальностью госпитализированных больных, был проведен в группе больных, умерших при первой госпитализации по поводу декомпенсации ЦП.

Наиболее значимым оказался вклад в показатель летальности у больных алкогольным ЦП, на долю которого приходилось 35,7 % от общего показателя летальности (n=140) впервые госпитализированных больных. За этой группой в ряду показателей смертности расположилась группа больных ЦП смешанной этиологии (гепатит С + алкогольная болезнь печени), хотя частота распространенности данной этиологической группы ЦП занимала лишь четвертую позицию. При этом

ЦП, развившийся в исходе гепатита С, находясь на втором месте по частоте встречаемости и несомненно уступая алкогольному ЦП, располагался на четвертом месте по показателю смертности. Данный факт свидетельствует о том, что риск смертельных исходов значительно повышается при сочетании гепатита С с алкогольной болезнью печени. Третью строчку занимала группа пациентов с криптогенным ЦП, на долю которых приходилось 18,6% смертельных случаев. В разряд больных данной группы, как известно, включают случаи ЦП неизвестного происхождения. Высокий уровень госпитальной летальности при криптогенном ЦП можно объяснить отсутствием этиотропной терапии. Важно проводить более детальное обследование больных данной группы с целью выяснения причины заболевания. Тщательный ретроспективный анализ диагностических данных пациентов за 5 лет наблюдения позволил нам уточнить диагноз в 6 случаях криптогенного ЦП и перевести пациентов из разряда ЦП неизвестного происхождения в разряд аутоиммунного ЦП (в 2 случаях) и ЦП, обусловленного неалкогольным стеатогепатитом (в 4 случаях). Не было отмечено смертельных случаев за наблюдаемый период при ЦП, развившемся в исходе аутоиммунного гепатита. Средний возраст умерших от декомпенсации ЦП оказался несколько меньше, чем средний возраст всей когорты больных в момент первой госпитализации.

При сопоставлении пары показателей «возраст – летальность» ориентировались на возрастные показатели больных при первой госпи-

Показатели летальных исходов в группах больных ЦП

Table 2

Indicators of fatal outcomes in groups of patients with LC

Этиологический фактор ЦП	Умершие					$\chi^2 <$
	n*	n** (%)	возраст, годы	муж. n**	жен. n**	
Гепатит В	n**	жен.	44,0±2,0	4	2	NS
Гепатит С	n**	13 (9,3)	55,8±14,4	8	5	NS
Аутоиммунный гепатит	-	-	-	-	-	-
Алкогольная болезнь печени	69	50 (35,7)	49,7±13,4	29	21	NS
Неалкогольная жировая болезнь печени	1	1 (0,7)	56,2	0	1	NS
Первичный билиарный цирроз	2	1 (0,7)	54,2±10,3	0	1	NS
Гепатит В + гепатит С	3	2 (1,4)	41±4,3	2	0	0,05
Гепатит В + гепатит С + гепатит D	2	2 (1,4)	48,9±13,3	2	0	0,05
Гепатит В + алкогольная болезнь печени	1	1 (0,7)	43	1	0	NS
Гепатит С + алкогольная болезнь печени	50	37 (26,4)	45,4±7,7	27	10	0,001
Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени	1	1 (0,7)	35,0	1	0	NS
Криптогенный цирроз печени	30	26 (18,6)	59,8±11,8	21	5	0,001
Итого	188	140 (100)	51,4±13,6	95	45	0,001

Примечание: n* – число умерших в течение 5 лет наблюдения, n** – число умерших в период первой госпитализации, муж. – мужчины, жен. – женщины, χ^2 – степень достоверности различий гендерного состава групп больных, NS – различие не достоверно.

тализации. Результаты сравнения возрастных показателей в трех группах больных с наибольшими значениями количества умерших свидетельствовали о том, что наиболее в старшем возрасте умирали пациенты с криптогенным ЦП, а наиболее молодыми – в группе больных ЦП смешанной этиологии (гепатит С + алкогольная болезнь печени). Возраст в группе умерших от ЦП вирусной (HCV) этиологии значительно больше такового в последней. Отсюда следует, что сочетание алкогольной болезни печени с гепатитом С значительно сокращало жизнь больных по сравнению с ЦП одной этиологии – вирусной (HCV). Другие авторы также отмечали повышение риска смертности при сочетании вирусной инфекции с алкогольной болезнью печени [23]. Анализ гендерного состава в группах умерших больных выявил наибольшее различие в группе пациентов с криптогенным ЦП, в которой насчитывалось в 4,2 раза больше лиц мужского пола, чем женского. Значительно (в 2,7 раза) преобладало число мужчин в группе, где ЦП был связан с алкогольной болезнью печени и гепатитом С. Лица мужского пола преобладали также в группах пациентов с микст-инфекцией (гепатит В + гепатит С) и (гепатит В + гепатит С + гепатит D). При этом в общей когорте умерших, объединяющей все группы больных, мужчин было в 2,1 раза больше, чем женщин.

Включенные в исследование больные были госпитализированы в связи с декомпенсацией ЦП, возникшей в результате развития разного рода осложнений ЦП – желудочно-кишечного кровотечения, инфекции, прогрессирования печеночно-кле-

точной недостаточности, ОПП или ГРС. Ухудшения состояния больных и смертельные случаи больных часто были связаны с прогрессированием имевшихся при госпитализации осложнений или наслоения на имевшиеся новых осложнений и развития полиорганной недостаточности. При анализе причин летальных исходов мы тщательно изучали записи в историях болезни, протоколы и заключения патологоанатомических вскрытий, чтобы иметь возможность выделить непосредственные причины смерти больных (табл. 3). В результате было выяснено, что наиболее часто встречающейся непосредственной причиной смерти у больных ЦП являлось ОПП, которое наблюдалось у 87 человек, или у 13,7% госпитализированных больных. В общей структуре летальности у больных ЦП доля ОПП составляла 62,1%. Полученный показатель близок к результатам выше упомянутого крупномасштабного популяционного исследования Desai A.P. и соавторов, в соответствии с которыми показатель госпитальной летальности от ОПП у больных ЦП равнялся 19,2%, а на его долю в структуре общей летальности приходилось 61,4% [22]. В исследованной нами когорте умерших больных оказалось наиболее распространенным среди разных типов ОПП преренальное ОПП, установленное у 37 (26,4 %) больных и проявлявшееся повышением уровней креатинина и мочевины в сыворотке крови, снижением систолического давления ниже 90 мм рт. ст. вследствие длительной диареи, рвоты или варикозного кровотечения. При своевременном восполнении объема циркулирующей крови с помощью инфузий 10 % раствора альбумина у части данных больных приводило к снижению и нормализации содержания креатинина и мочи. На втором

Показатели смертности от различных причин в группах больных ЦП

Mortality rates from various causes in groups of patients with LC

Этиологический фактор ЦП	Причины смертельных исходов									N
	Типы почечной дисфункции					ВК	ПН	ИН	Всего	
	ГРС-ОПП	ГРС-ХБП	ОПП*	ОПП**	ХБП					
Гепатит В, n	-	-	2	1	-	1	1	1	6	
Гепатит С, n	3	1	2	1	-	5	-	1	13	
Аутоиммунный гепатит, n	-	-		-	-	-	-	-	-	
Алкогольная болезнь печени, n	11	2	11	10	6	6	3	1	50	
Неалкогольная жировая болезнь печени, n	-	-		-	1	-	-	-	1	
Первичный билиарный цирроз, n	-	-		1	-	-	-	-	1	
Гепатит В + гепатит С, n	-	-	1		-	-	-	1	2	
Гепатит В + гепатит С + гепатит D, n	-	-		-	-	1	1	-	2	
Гепатит В + алкогольная болезнь печени, n	-	-		-	-	-	-	1	1	
Гепатит С + алкогольный цирроз печени, n	7	1	8	7	1	8	3	2	37	
Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени, n	-	-		1	-	-	-	-	1	
Криптогенный цирроз печени, n	7	1	13	1	4	-	-	-	26	
Итого, n	28	5	37	22	12	21	8	7	140	634
%1	20,0	3,5	26,4	15,7	8,6	15	5,7	5,0	100	
%2	4,4	0,8	5,8	3,5	1,9	3,3	1,3	1,1	22,1	

Примечание: n* – число умерших в течение 5 лет наблюдения, n** – число умерших в период первой госпитализации, муж. – мужчины, жен. – женщины, χ₂ – степень достоверности различий гендерного состава групп больных, NS – различие не достоверно.

месте по частоте встречаемости среди причин летального исхода оказался ГРС-ОПП, который был причиной смерти у 28 больных (20 % от общего числа летальных исходов). ГРС-ОПП – единственный известный вариант почечной недостаточности, вызванный исключительно печеночной патологией, что отличает его от других почечных дисфункций, связанных с печеночной недостаточностью, таких как преренальное ОПП и азотемический ОТН [24]. На третьем месте по числу летальных исходов находилась группа из 22 (15,7%) пациентов с ренальным типом ОПП, связанным с развитием ОТН у 16 человек и тубулоинтерстициального нефрита у 6. 4 пациента с рефрактерным ОПП были переведены в отделение гемодиализа БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии.

Группа из 21 (15%) человек, у которых прервал жизнь геморрагический шок, связанный с варикозным кровотечением, расположилась на четвертом месте. Далее следовала по числу летальных исходов группа из 12 человек (8,6%), у которых

причиной смерти были фибрилляция предсердий/желудочков, вызвавшие остановку сердца; ишемический инсульт или острая коронарная недостаточность, развившиеся на фоне ХБП. У 8 % пациентов причиной смерти выступала выраженная печеночная недостаточность с развитием энцефалопатии, комы и отека мозга. 7 % приходилось в структуре смертности на малочисленные случаи инфекционно-воспалительных заболеваний (двусторонняя пневмония, пиелонефрит, спонтанный бактериальный перитонит, инфицированный асцит) и 3,5% на 5 случаев ГРС-ХБП. Анамнестические данные свидетельствовали о наличии у пациентов с ГРС-ХБП рефрактерного асцита.

Подытоживая полученные данные, можно заключить, что из 140 смертельных случаев, наступивших при первой госпитализации пациентов с декомпенсацией ЦП, 104 случая (74,2% - доля в структуре смертности) были связаны в той или иной степени с почечными дисфункциями (ОПП, ХБП, ГРС-ОПП или ГРС-ХБП). В связи с высокой

распространенностью различного рода дисфункций почек у умерших больных представляло несомненный интерес исследование частоты распространенности почечных дисфункций в группах ЦП в общей когорте, включавшей как умерших, так и выживших пациентов (табл. 4). Среди 634 больных у 166 (26,1%) обнаруживались разного рода почечные дисфункции, в том числе у 12,7% ОПП, не связанное с ГРС, у 5,5% – ГРС-ОПП, у 5,8% – ХБП и у 2,1 % – ГРС-ХБП. В составе группы пациентов с ренальным ОПП насчитывалось 18 человек с ОТН, 8 – с тубулоинтерстициальным нефритом и 2 с гломерулонефритом. Постренальный тип ОПП не выявлялся. Общее число пациентов с ОПП всех типов составило 116 (18,2% от общего количества обследованных больных). У 48 (7,5%) пациентов обнаруживался ГРС – или по типу ГРС-ОПП, или ГРС-ХБП. Данные литературы по распространенности различных типов почечной дисфункции при ЦП значительно варьируемы. Основываясь на

результатах многоцентрового проспективного наблюдения за 188 стационарными пациентами с ЦП, Belcher J.M. и соавторы доложили об обнаружении ГРС у 22% пациентов, ОПП у 21% [25]. По данным других авторов, среди 574 обследованных пациентов у 217 (37,8%) встречалось ОПП [26]. К полученным нами результатам наиболее близки данные Garcia-Tsao G. и соавторов, выявивших ОПП у 19% госпитализированных пациентов с ЦП, среди которых 17% имели ГРС [27] и данные Planas R. и соавторов, которые, наблюдая за 263 пациентами с декомпенсированным ЦП в течение 41 месяца, установили ГРС у 8% пациентов [28].

Проведенное нами сравнение относительных показателей распространенности почечных дисфункций позволило установить, что частота встречаемости почечных дисфункций среди умерших (74,2%) превышала в 2,8 раза таковую в общей когорте больных (26,1%), на основании чего можно полагать, что смертность при ЦП во многом

Таблица 4

Распространенность различных видов осложнений в группах больных ЦП

Table 4

Prevalence of various types of complications in groups of patients with with LC

Этиологический фактор ЦП	Причины смертельных исходов									N
	Типы почечной дисфункции					ВК	ПН	ИН	Всего	
	ГРС-ОПП	ГРС-ХБП	ОПП*	ОПП**	ХБП					
Гепатит В, n	1	1	2	2	-	2	2	2	12	
Гепатит С, n	2	5	6	4	5	12	4	2	40	
Аутоиммунный гепатит, n	-	-			1	-	-	-	1	
Алкогольная болезнь печени, n	12	1	18	11	15	10	7	4	78	
Неалкогольная жировая болезнь печени, n	-	1			3	-	-	-	4	
Первичный билиарный цирроз, n	-	1	1	1	2	-	-	-	5	
Гепатит В + гепатит С, n	1	-	2		-	-	1	1	5	
Гепатит В + гепатит С + гепатит D, n	-	-			1	1	1	-	3	
Гепатит В + алкогольная болезнь печени, n	1	-	1		-	-	-	2	4	
Гепатит С + алкогольный цирроз печени, n	9	1	10	8	6	8	3	2	47	
Гепатит В + гепатит С + алкогольная болезнь печени, n	-	-		1	-	-	-	-	1	
Криптогенный цирроз печени, n	9	3	13	1	4	3	2	1	36	
Итого, n	35	13	53	28	37	36	20	14	236	634
%	5,5	2,1	8,3	4,4	5,8	5,7	3,1	2,2	37,2	100

Примечание: n – число больных, ГРС – гепаторенальный синдром, ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек, ВК – варикозное кровотечение, ПН – печеночная недостаточность, ИН – инфекции, ОПП* – преренальное ОПП, ОПП** - ренальное ОПП, N* - число пациентов с различными типами осложнений, N** - число госпитализированных больных.

обусловлена почечной дисфункцией. Из 53 обнаруженных в общей когорте больных случаев преренального ОПП 37 случаев (69,8%) завершились летальным исходом. Число смертельных случаев в группе из 35 пациентов с ГРС-ОПП составило 28 (80%). Из 18 пациентов с ОТН не удалось спасти 16 (88,8%), а из 8 с острым тубулоинтерстициальным нефритом – 6 (75%). В опубликованных результатах исследования Xiong J. и соавторов указывается о высокой летальности при ОПП у больных ЦП, достигающей 80% [8]. Другие исследователи отметили, что самый высокий уровень летальности у госпитализированных больных ЦП наблюдается при ГРС-ОПП [7]. В соответствии с нашими данными, наибольший уровень летальности наблюдался при ОПП, связанном с ОТН, несколько ниже был показателем летальных исходов при ГРС-ОПП.

В группе пациентов с ХБП оказалось 12 умерших (32,4%) из 37, в то время как в группе из 13 пациентов с ГРС-ХБП не выжили 5 (38,5%) человека. У 70 пациентов были другие, отличные от почечной дисфункции осложнения (варикозные кровотечения, инфекции, выраженная печеночная недостаточность), приведшие в целом к смерти в 36 (51,4%) случаях.

В результате проведения корреляционного анализа было обнаружено, что показатель летального исхода коррелировал наиболее тесно с сывороточными уровнями мочевины ($r_s = 0,39$, $p < 0,001$), креатинина ($r_s = 0,36$, $p < 0,001$) и альбумина ($r_s = -0,33$, $p < 0,001$), с уровнем гемоглобина в крови ($r_s = -0,37$, $p < 0,001$), с числом эритроцитов в моче ($r_s = 0,36$, $p < 0,001$), с СКФ ($r_s = -0,34$, $p < 0,001$) и в слабой степени – с содержанием в сыворотке крови билирубина ($r_s = 0,26$, $p < 0,001$), натрия ($r_s = -0,21$, $p < 0,001$), с уровнем белка в моче ($r_s = 0,26$, $p < 0,001$) и с протромбиновым индексом ($r_s = -0,26$, $p < 0,001$). Приведенные данные свидетельствуют о значительном влиянии на летальный исход показателей, связанных с функциональным состоянием почек (СКФ, мочевина и креатинин в сыворотке крови) и повреждением почек (цилиндры, эритроциты, белок в моче). При этом лишь один показатель патологии печени – уровень сывороточного билирубина – коррелировал с показателем смертельного исхода при ЦП, хотя уровни трансаминаз также проявляли корреляционные связи с показателем смертельного исхода, однако их коэффициенты корреляции (r_s) были менее 0,2, свидетельствуя о слабой силе связей. Более сильные связи проявляли с летальным исходом показатели, характеризующие синтетическую функцию печени (альбумин, протромбиновый индекс).

Сравнение лабораторных показателей крови и мочи в группах умерших и выживших пациентов позволило выявить значительные различия в ряде показателей: в значениях СКФ по СКД-ЕРІ (медиана и межквартильный размах равны 94/35–106 мл/мин у выживших и 42/36–58 мл/мин у умерших, $p < 0,001$), степени варикозного расширения вен пищевода (2/1-2 у выживших и 2/1–3 у умерших, $p < 0,05$), уровня гемоглобина в крови (121/100-136

г/л у выживших и 88/69–104 г/л у умерших, $p < 0,001$), протромбинового индекса (81/72-87% у выживших и 64/55–77% у умерших, $p < 0,001$), числа эритроцитов в моче (1/0-6 ед/мкл у выживших и 103/1–107 ед/мкл у умерших, $p < 0,001$), содержания в сыворотке крови креатинина (76/63-94 мкмоль/л у выживших и 137/82-252 у умерших, $p < 0,001$), мочевины (5/4–7 ммоль/л у выживших, 18/7–23 ммоль/л у умерших, $p < 0,001$), альбумина (35/29-39 г/л у выживших и 29/24-33 г/л у умерших, $p < 0,001$), билирубина общего (29/17-50 мкмоль/л у выживших и 72/24-188 у умерших, $p < 0,001$), АлАТ (36/21–62 Ед/л у выживших и 46/30–83 Ед/л у умерших, $p < 0,01$), АсАТ (63/36–106 Ед/л у выживших и 94/55–159 Ед/л у умерших, $p < 0,001$).

Показатели, коррелировавшие с летальным исходом, рассматривали как потенциальные предикторы смертности и были подвергнуты однофакторному регрессионному анализу с определением величин отношений шансов (OR – от англ. «odds ratios») и их 95% доверительных интервалов (95%ДИ). Результаты проведенного анализа подтвердили прогностическую роль большинства исследуемых лабораторных показателей. Наибольшее значение OR имел показатель содержания белка в моче, которое равнялось 20,14 (95%ДИ: 1,0707; 378,98; $p < 0,05$). Полученные в ходе анализа показатели OR сывороточных уровней мочевины (OR = 1,081; 95%ДИ: 1,0397; 1,1238; $p < 0,001$), креатинина (OR = 1,060; 95%ДИ: 1,0024; 1,0096; $p < 0,001$), билирубина (OR = 1,0048; 95%ДИ: 1,0025; 1,0072; $p < 0,001$) имели значения больше 1, как и у содержания белка в моче, что свидетельствовало о прямом влиянии данных показателей на летальный исход у больных ЦП. В то же время значения OR таких показателей, как сывороточный уровень альбумина (OR = 0,8686; 95%ДИ: 0,8088; 0,9329; $p < 0,001$), протромбиновый индекс (OR = 0,9331; 95%ДИ: 0,9089; 0,9579; $p < 0,001$), СКФ (OR = 0,9780; 95%ДИ: 0,9621; 0,9942; $p < 0,01$) были меньше 1, на основании чего можно считать, что повышение значений данных показателей снижает риск смертельного исхода.

Таким образом, в течение 5 лет были госпитализированы 634 пациента с декомпенсацией ЦП в БУ «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии, в составе которого имеется централизованное гепатологическое отделение. Больше половины из них имели повторные госпитализации. Показатель летальности у впервые госпитализированных по поводу декомпенсации ЦП больных составил 22,1 %. В этиологической структуре смертности больных ЦП наиболее велика была доля ЦП алкогольной этиологии. Число смертельных случаев среди мужчин было в 2,1 раза больше, чем среди женщин. 74,2 % летальных случаев были связаны в той или иной степени с почечными дисфункциями (ОПП, ХБП, ГРС-ОПП или ГРС-ХБП). Наиболее часто пациенты с декомпенсацией ЦП умирали от преренального ОПП вследствие большей частоты его встречаемости при декомпенсации ЦП. Макси-

мальным был риск смертности у больных ЦП при развитии ОТН, приводящего к смерти в 88,8% случаев, однако его доля в структуре смертности при ЦП невелика вследствие малой распространенности. ГРС-ОПП находился на втором месте как по частоте распространенности (после преренального ОПП), так и по степени риска развития летального исхода (после ОТН) при ЦП. Значительный риск смертности у пациентов с почечными дисфункциями диктует необходимость перспективного изучения механизмов формирования различных их типов у больных ЦП с целью разработки способов выявления групп повышенного риска их развития, а также превентивных мер по их предотвращению.

Выводы. Смертельный исход при ЦП в большей степени зависит от показателей, характеризующих функциональное состояние почек (сывороточные уровни мочевины, креатинина, СКФ), систему гемостаза (протромбиновый индекс), и в меньшей степени от показателей, характеризующих функциональное состояние печени. В структуре летальных исходов доля почечных дисфункций составила 74,2% у пациентов с декомпенсацией ЦП, в том числе преобладающего типа почечной дисфункции – преренального ОПП – 26,4%.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено без спонсорской поддержки. Авторы заявляют о несении полной ответственности за предоставленный окончательный вариант рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все члены авторского коллектива принимали участие в подготовке концепции и дизайну настоящего исследования, а также – рукописи статьи. Окончательный вариант статьи одобрен всеми авторами коллектива. Авторы не получали никаких финансовых вознаграждений за проведенное исследование и подготовку статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013; 58: 593–608. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005
- Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019; 70(1): 151-171. DOI:10.1016/j.jhep.2018.09.014
- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(3): 245-266. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30349-8
- Long B, Koymann A. The emergency medicine evaluation and management of the patient with cirrhosis. *Am J Emerg Med.* 2018; 36(4): 689-698. DOI:10.1016/j.ajem.2017.12.047
- Simbrunner B, Trauner M, Reiberger T, Mandorfer M. Recent advances in the understanding and management of hepatorenal syndrome. *Fac Rev.* 2021; 10: 48. DOI:10.12703/r/10-48
- Choi YJ, Kim JH, Koo JK, et al. Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal. *Clin Mol Hepatol.* 2014; 20(2): 185-191. DOI:10.3350/cmh.2014.20.2.185
- Huelin P, Piano S, Solà E, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(3): 438-445.e5. DOI:10.1016/j.cgh.2016.09.156
- Xiong J, Pu L, Xiong H, et al. Evaluation of the criteria of hepatorenal syndrome type of acute kidney injury in patients with cirrhosis admitted to ICU. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(12): 1590-1596. DOI:10.1080/00365521.2018.1545423
- Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome [published correction appears in *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun;16(6):988]. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16(2): 162-177.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2017.05.041
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 174. – С. 4–28. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Eremina EYu, et al. Alkogol'naya bolezni' pecheni (ABP) u vzroslyh [Adult Alcoholic Liver Disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology].* 2020; 174(2): 4–28. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28
- Reinert DF, Allen JP. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): a review of recent research. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002; 26(2): 272-279.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008; 48(1): 169-176. DOI:10.1002/hep.22322
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 185. – С. 4-52. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u vzroslyh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendacii dlya terapevtov, tret'ya versiya [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, third version]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology].* 2021; 185: 4-52 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
- Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(25): 7683-7708. DOI:10.3748/wjg.v21.i25.7683
- Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019; 71(4): 811-822. DOI:10.1016/j.jhep.2019.07.002
- Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in

- cirrhosis. *Postgrad Med J*. 2008; 84: 662–670. DOI: 10.1136/gut.2006.107789
17. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69(2): 406–460. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.024
 18. Маевская М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатитов В и С //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 25–38. [Maevskaya MV. Klinicheskie osobennosti tyazhelyh form alkogol'noj bolezni pecheni. Rol' virusov gepatitov V i C [Clinical features of severe forms of alcoholic liver disease. The role of hepatitis B and C viruses]. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2006; 16(2): 25-38. (In Russ.)]
 19. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Epidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose [Epidemiology and natural history of cirrhosis]. *Rev Prat*. 2005; 55(14):1527-1532.
 20. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int*. 2012; 6(3): 531-561. DOI:10.1007/s12072-012-9365-4
 21. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d6891. DOI: 10.1136/bmj.d6891
 22. Desai AP, Knapp SM, Orman ES, et al. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis – a US population-based study. *J Hepatol*. 2020; 73(5): 1092-1099. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.043.
 23. Alavi M, Janjua NZ, Chong M, et al. The contribution of alcohol use disorder to decompensated cirrhosis among people with hepatitis C: An international study. *J Hepatol*. 2018; 68(3): 393-401. DOI:10.1016/j.jhep.2017.10.019
 24. Gupta K, Bhurwal A, Law C, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(26): 3984-4003. DOI:10.3748/wjg.v27.i26.3984
 25. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014; 60(2): 622-632. DOI:10.1002/hep.26980
 26. Huang Y, Cai J, Ha F, et al. Characteristics of acute kidney injury and its impact on outcome in patients with acute-on-chronic liver failure. *BMC Gastroenterol*. 2022; 22(1): 231. DOI:10.1186/s12876-022-02316-8
 27. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008; 48: 2064–2077.
 28. Planas R, Montoliu S, Balleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1385–1394.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ХОБЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА КУРЕНИЯ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

ЛОТКОВ ВЯЧЕСЛАВ СЕМЕНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3995-6988, докт. мед.наук, профессор кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии им. ЗДН РФ профессора Косарева В.В. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская 89, e-mail: v.s.lotkov@gmail.com

ДЗЮБАЙЛО АННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6908-4829, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и гемотрансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская 89, e-mail: adzyubajlo@yandex.ru

Реферат. Введение. В статье представлены результаты оценки вероятности развития хронической обструктивной болезни легких, в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки женщинами фертильного возраста. **Цель исследования** - установить вероятность и степень влияния никотиновой зависимости на формирование хронической обструктивной болезни легких у женщин фертильного возраста. **Материалы и методы.** В основу исследования положены результаты изучения прогнозирования вероятности развития хронической обструктивной болезни легких в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки женщинами фертильного возраста. На базе Самарской городской поликлиники изучена когорта из 107 курящих женщин фертильного возраста с различной степенью никотиновой зависимости, наблюдавшихся в женской консультации поликлиники. Из них 53 пациентки – активные курильщицы, подвергающиеся пассивному курению в быту (1 первая группа), 54 пациентки активные курильщицы без пассивного курения (2 группа). Группы контроля составили 42 некурящие женщины, не имеющих хронических заболеваний. Достоверность результатов оценивалась с помощью методов непараметрической статистики. Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10, Microsoft Excel 2010. **Результаты и обсуждение.** При стаже курения в интервале от одного года до десяти лет во второй группе вероятность формирования хронической обструктивной болезни развивается медленнее по сравнению с таковой в первой группе. При этом данная разница вероятностей из года в год постепенно сокращается. При стаже курения десять лет вероятности возникновения хронической обструктивной болезни в обеих группах становятся равными, а затем, ситуация меняется на противоположную. В первой группе вероятность хронической обструктивной болезни начинает развиваться медленнее по сравнению со второй группой. Разница вероятностей из года в год постепенно сокращается, практически сравниваясь при стаже курения двадцать два года. **Вывод.** Пассивное курение, в дополнение к активному увеличивает никотиновую нагрузку с формированием более выраженных предпосылок для патогенетических процессов развития хронической обструктивной болезни легких. Градиент вероятностей развития хронической обструктивной болезни легких во второй группе (без пассивного курения) уменьшается и, возможно, что именно количество сигарет (никотиновая нагрузка от 10 до 16 сигарет в сутки) в большей степени, чем пассивное курение является основным фактором развития болезни. При преодолении 11-летнего интервала ситуация меняется на противоположную: независимо от отсутствия пассивного курения, преобладающим фактором становится стаж курения в 20 и более лет.

Ключевые слова: женщины фертильного возраста, степень никотиновой зависимости.

Для ссылки: Лотков В.С., Дзюбайло А.В. Прогнозирование вероятности развития ХОБЛ в зависимости от стажа курения женщин фертильного возраста // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.34-38. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).34-38.

FORECASTING THE PROBABILITY OF COPD DEVELOPMENT DEPENDING ON THE SMOKING EXPERIENCE OF WOMEN OF FERTILE AGE

LOTKOV VYACHESLAV S., ORCID ID: 0000-0002-3995-6988, D. Med. Sci. professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after professor V.V. Kosarev of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya str., 89, e-mail: v.s.lotkov@gmail.com

DZYUBAILO ANNA V., ORCID ID: 0000-0001-6908-4829, C. Med. Sci., associate professor, Head of the Department of Internal Medicine with a Course of Outpatient Treatment and Hemotransfusiology of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya St., 89, e-mail: adzyubajlo@yandex.ru

Abstract. Introduction. The article presents the results of assessing the likelihood of developing chronic obstructive pulmonary disease, depending on the history of smoking and the number of cigarettes smoked per day by women of fertile age. **Aim.** The aim is to establish the probability and degree of influence of nicotine addiction on the formation of chronic obstructive pulmonary disease in women of fertile age. **Material and methods.** A cohort of 107 smoking women of fertile age with varying degrees of nicotine dependence observed was studied: 53 patients are active smokers exposed to passive smoking at home (first group 1), 54 patients are active smokers without passive smoking (group 2). The control group - 42 non-smoking women who do not have chronic diseases. The reliability of the results was evaluated using nonparametric statistical methods (Statistica 10, Microsoft Excel 2010). **Results and discussion.** With smoking experience in the range from one year to ten years in the second group, the probability of chronic obstructive pulmonary disease formation develops more slowly compared to that in the first group. This difference in probabilities is gradually decreasing from year to year. With ten years of smoking experience, the probabilities of chronic obstructive pulmonary disease in both groups become equal, and then the situation changes to the opposite. In the first group, the probability of chronic obstructive pulmonary disease begins to develop more slowly compared to the second group. The difference in probabilities is gradually decreasing from year to year, practically comparing with the smoking experience of twenty-two years. **Conclusion.** Passive smoking, in addition to active smoking, increases the nicotine load with the formation of more pronounced prerequisites for the pathogenetic processes of chronic obstructive pulmonary disease development. The probability of chronic obstructive pulmonary disease development in the second group decreases and it is possible that

it is the number of cigarettes (from 10 to 16 cigarettes per day) more than passive smoking that is the main factor in the development of the disease. When overcoming the 11-year interval, regardless of the absence of passive smoking, the predominant factor is the smoking experience of 20 or more years.

Keywords: women of fertile age, degree of nicotine dependence.

For reference: Lotkov VS, Dzyubailo AV, Forecasting the probability of COPD development depending on the smoking experience of women of fertile age. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 34-38.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).34-38.

Введение. В статье представлены результаты оценки вероятности развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки женщинами фертильного возраста [1]. ХОБЛ – это экономически затратное для общества заболевание вследствие прямых расходов, связанных с диагностикой и лечением, а также не прямых расходов, из-за временной или стойкой утраты трудоспособности [2].

Многими авторами в настоящее время ХОБЛ рассматривается как экологически зависимая болезнь органов дыхания [3, 4]. Наиболее агрессивным фактором риска развития заболеваний органов дыхания является табакокурение [5, 6].

По данным всемирного эпидемиологического исследования по табаку среди девочек в возрасте 13-15 лет пробовали курить 61,3%, а постоянно употребляют табачные изделия 29,8% [7]. Частота активного курения у девочек – учащихся лицеев составляет 19%, учащихся профтехучилищ – 31%, среди асоциальных подростков (бездомных) - 100% [8]. Немаловажным фактором употребления табака является и пассивное курение или воздействие «бокового дыма» в семьях [9].

Никотиновая зависимость, развивающаяся в результате курения, до последнего времени не рассматривалась как химическая зависимость [9]. Вредное влияние на здоровье не было достаточно подтверждено, а вышеупомянутая зависимость не связывалась с очевидной интоксикацией или социальными отклонениями поведения [10].

Цель исследования - установить вероятность и степень влияния никотиновой зависимости на формирование ХОБЛ у женщин фертильного возраста.

Материал и методы. В основу исследования положены результаты изучения прогнозирования вероятности развития хронической обструктивной болезни легких в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки женщинами фертильного возраста. На базе Самарской городской поликлиники изучена когорта из 107 курящих женщин фертильного возраста с различной степенью никотиновой зависимости, наблюдавшихся в женской консультации поликлиники. Из них 53 пациентки – активные курильщицы, подвергающиеся пассивному курению в быту (1 первая группа), 54 пациентки активные курильщицы без пассивного курения (2 группа). Группу контроля составили 42 некурящие женщины, не имеющих хронических заболеваний.

От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования анализировались с применением различных методов параметрической и непараметрической статистики. Перед применением всех методов статистического исследования проверялось, подчиняется ли выборка гауссовскому (нормальному) закону распределения. Нелинейные связи бинарных признаков с количественными и/или качественными признаками оценивались при помощи логистической регрессии. Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10, Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. При поиске алгоритмов прогнозирования формирования ХОБЛ различной степени тяжести в зависимости от стажа курения в первой и второй группах пациентов применялись линейные и нелинейные методы регрессионного анализа. В итоге наиболее адекватными оказались логит-регрессионные модели взаимосвязи ХОБЛ со стажем курения.

На рис.1 представлена двухмерная логит-регрессионная модель взаимосвязи стажа курения с формированием ХОБЛ в первой группе пациентов (активные курильщицы, подвергающиеся пассивному курению в быту).

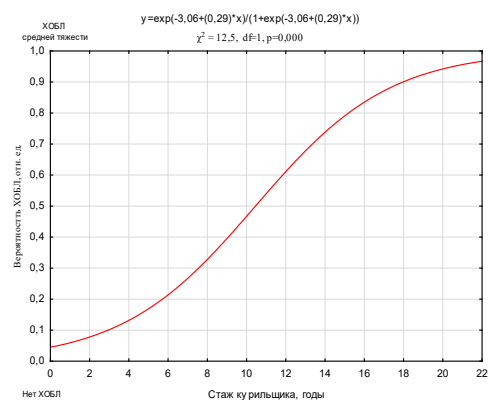


Рис. 1. Вероятности формирования ХОБЛ у пациентов, сочетающих пассивное и активное курение (1 группа) в зависимости от стажа курильщицы

Fig. 1. Probabilities of COPD formation in patients combining passive and active smoking (group 1), depending on the experience of the smoker

Эта взаимосвязь статистически значимо ($\chi^2 = 12,5$, $p = 0,000$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P^{ХОБЛ} = \frac{e^{-3,06+0,28 \times СК}}{1 + e^{-3,06+0,28 \times СК}},$$

где: $P^{ХОБЛ}$ - вероятность формирования ХОБЛ средней тяжести (отн. ед), СК – стаж курения (годы), e – основание натурального логарифма (приблизительно равно 2,718).

Как следует из функции, представленной на рисунке, вероятность формирования ХОБЛ средней тяжести в первой группе находится в интервале $0,04 < P < 0,98$. При этом, градиент вероятности того, что ХОБЛ будет сформирована при различном стаже курения, увеличивалась от 4% у пациентов при отсутствии стажа курения до 48% у пациентов со стажем курения 10 лет и 98% со стажем курения свыше 20 лет.

На рис.2 представлена логит-регрессионная модель взаимосвязи стажа курильщицы с формированием ХОБЛ во второй группе обследуемых (активные курильщицы без пассивного курения 2 группа).

Эта взаимосвязь статистически значимо ($\chi^2=26,9$, $p=0,000$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P^{ХОБЛ} = \frac{e^{-6,81+0,64 \times СК}}{1 + e^{-6,81+0,64 \times СК}},$$

где: $P^{ХОБЛ}$ - вероятность формирования ХОБЛ средней тяжести (отн. ед), СК – стаж курения (годы), e – основание натурального логарифма.

В данном случае, вероятность формирования ХОБЛ средней тяжести во второй группе находилась в интервале $0,00 < P < 1,00$. При этом, градиент вероятности того, что ХОБЛ будет формироваться при различном стаже курения, увеличивалась от 0% у некурящих до 40% у пациентов со стажем курения 10 лет и 100% со стажем курения свыше 20 лет.

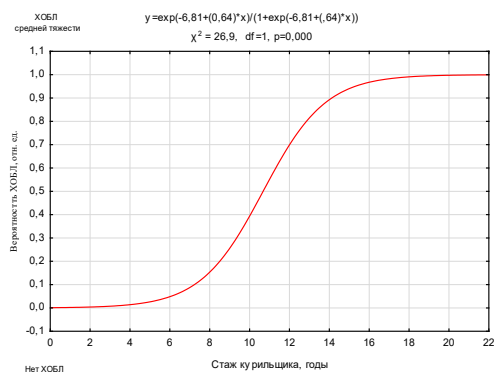


Рис. 2. Вероятности формирования ХОБЛ у курящих пациентов (2 группа) в зависимости от стажа курильщицы
Fig. 2. Probabilities of COPD formation in smoking patients (group 2) depending on the experience of the smoker

При сравнении, проанализированных зависимостей, можно отметить, что в первой группе (активные курильщицы, подвергающиеся пассивному курению в быту) формирование ХОБЛ осуществляется быстрее, чем во второй группе. Вместе с тем, при стаже курения свыше 20 лет вероятность ХОБЛ в обеих группах приближается к 100%.

На рисунке 3 представлены трёхмерные логит-регрессионные модели взаимосвязи развития ХОБЛ в зависимости от двух детерминант: «стажа курильщика» и «количества выкуриваемых сигарет в сутки» в обеих группах пациенток.

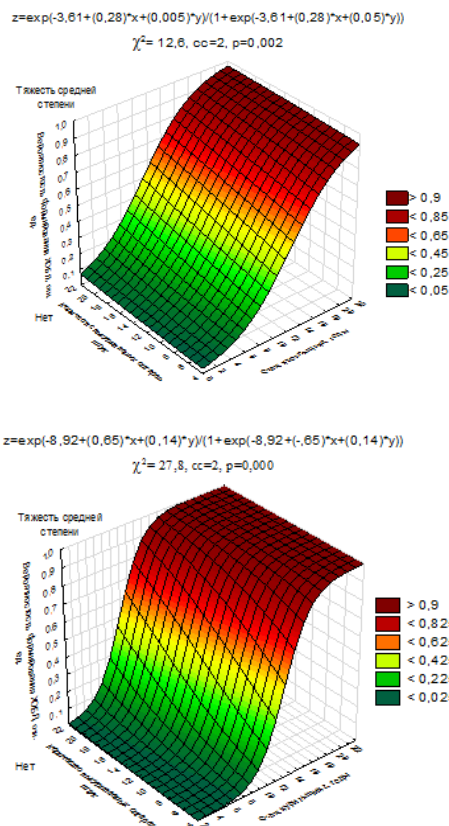


Рис. 3. Вероятности формирования ХОБЛ у пациентов первой (на рисунке слева) и второй (на рисунке справа) групп в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки
Fig. 3. The probability of COPD formation in patients of the first (in the figure on the left) and second (in the figure on the right) groups, depending on the smoking experience and the number of cigarettes smoked per day

Эти взаимосвязи с высокой степенью статистической значимости ($\chi^2= 12,6$, $cc=2$, $p=0,002$ в первой группе и $\chi^2= 27,8$, $cc=2$, $p=0,000$ во второй группе) описываются следующими уравнениями:

Для первой группы:

$$P^{ХОБЛ} = \frac{e^{-3,61+0,28 \times СК+0,05 \times КС}}{1 + e^{-3,61+0,28 \times СК+0,05 \times КС}}.$$

Для второй группы:

$$P^{ХОБЛ} = \frac{e^{-8,92+0,65 \times СК+0,14 \times КС}}{1 + e^{-8,92+0,65 \times СК+0,14 \times КС}}.$$

где: $P^{ХОБЛ}$ — вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести (отн. ед), СК – стаж курения (годы), КС – количество выкуриваемых сигарет в сутки (штук), e – основание натурального логарифма.

Следует отметить, что визуальный анализ подобных графиков крайне затруднителен, поскольку имеет очень большое количество решений. Поэтому нами принято решение провести такой анализ на двумерных моделях.

Для этого, по выше представленным формулам, рассчитали вероятности ХОБЛ по трём параметрам: среднеарифметическому значению, верхней и нижней квартилям.

На рисунке 4 представлен график сравнения динамик вероятностей формирования ХОБЛ при средних величинах выкуривания сигарет в сутки (14 штук) при различном стаже курильщика в обеих группах пациентов.

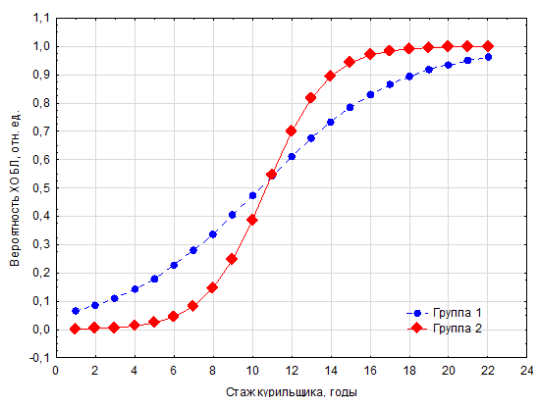


Рис. 4. Вероятности формирования ХОБЛ у пациенток первой и второй групп с активностью курения 14 сигарет в сутки (среднее арифметическое значение) в зависимости от стажа курения
Fig. 4. Probabilities of COPD formation in patients of the first and second groups with smoking activity of 14 cigarettes per day (arithmetic mean) depending on smoking experience

При стаже курения в интервале от одного года до десяти лет во второй группе вероятность формирования ХОБЛ развивается медленнее по сравнению с таковой в первой группе. При этом данная разница вероятностей из года в год постепенно сокращается. При стаже курения десять лет вероятности возникновения ХОБЛ в обеих группах становятся равными, а затем, вопреки ожидаемому, ситуация меняется на противоположную. В первой группе вероятность ХОБЛ начинает развиваться медленнее по сравнению со второй группой. Разница вероятностей из года в год постепенно сокращается, практически сравняваясь при стаже курения двадцать два года.

Аналогичные закономерности наблюдались при выкуривании десяти (верхняя квартиль) и шестнадцати (нижняя квартиль) сигарет в сутки (рис. 5).

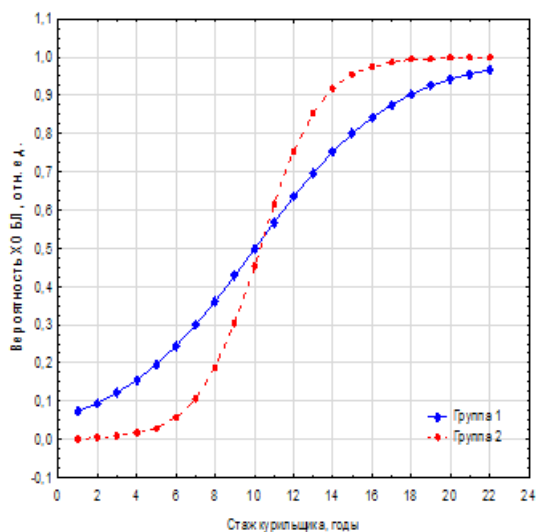
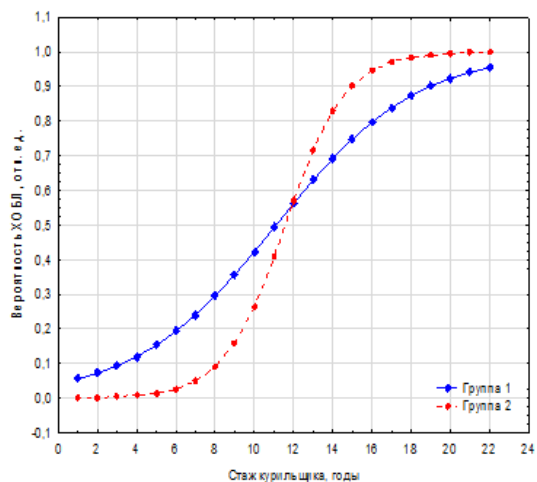


Рис. 5. Вероятности формирования ХОБЛ у пациенток первой и второй групп с активностью курения 14 сигарет в сутки (среднее арифметическое значение) в зависимости от стажа курения
Fig. 5. Probabilities of COPD formation in patients of the first and second groups with smoking activity of 10 cigarettes per day (upper quartile, figure on the left) and 16 cigarettes per day (lower quartile, figure on the right), depending on the smoking experience

Единственным некоторым отличием было время выравнивания вероятностей формирования ХОБЛ. В верхней квартили это произошло при стаже курения в 12 лет, а в нижней квартиле — в 11,75 лет.

Выводы. Пассивное курение, в дополнение к активному увеличивает никотиновую нагрузку с формированием более выраженных предпосылок для патогенетических процессов развития ХОБЛ. Градиент вероятностей развития ХОБЛ во второй группе (без пассивного курения) уменьшается и возможно, что именно количество сигарет (никотиновая нагрузка от 10 до 16 сигарет в сутки) в большей степени, чем пассивное курение является основным фактором развития болезни. Пассивное курение, при стаже курения до 11 лет, в дополнение

к активному, ускоряет формирование никотиновой зависимости и, соответственно, предпосылок развития ХОБЛ. При стаже 20 и более лет преобладающим фактором формирования ХОБЛ становится стаж курения.

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. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 3-10. DOI: 10.1164/rccm.200901-0047OC
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2015.
3. Qureshi H., Sharafkhaneh A., Hanania N.A. Exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2014. Vol. 5(5). 212—227. DOI: 10.1177/2040622314532862
4. Death from tobacco. In: WHO Regional Office for Europe [website]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaseprevention/tobacco/data-and-statistics/death-from-tobacco>, accessed 31 October 2013).
5. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2011;139: 764-74. DOI: 10.1378/chest.10-0991
6. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Родионова О.В., и др. Табакокурение и функциональное состояние респираторной системы у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение.* — 2014. — № 6 (90). — С. 75-78. [Antonov VN, Ignatova GL, Rodionova OV, Grebneva IV, Blinova EV, Pustovalova IA. Tabakokurenje i funkcional'noe sostoyanie respiratornoj sistemy u bol'nyh s hronicheskoj obstruktivnoj boleznyu legkih [Tobacco smoking and the functional state of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2014; 6 (90): 75-78. (In Russ.)].
7. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Табакокурение и репродуктивная функция женщин. *РМЖ. Мать и дитя.* — 2013. — №1. — С. 12-20. [Saharova GM, Antonov NS. Tabakokurenje i reproduktivnaya funkciya zhenshchin [Tobacco smoking and the reproductive function of women]. *RMZH. Mat' i ditya* [RMZH. Mother and child]. 2013; 1: 12-20. (In Russ.)].
8. Герасименко Н.Ф., Заридзе Д.Г., Сахарова Г.М. Здоровье и табак. М.: Форум «Здоровье или табак», 2007. [Gerasimenko NF, Zaridze DG, Saharova GM. *Zdorov'e i tabak* [Health and tobacco]. Forum «Zdorov'e ili tabak» [Forum «Health and tobacco»]. 2007. (In Russ.)].
9. Чучалин А.Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* — 2014. — № 3. — С. 15—54. [Chuchalin AG. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih [Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2014; 3: 15—54. (In Russ.)].
10. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752–763. (<http://www.goldcopd.com>)

РАЗРАБОТКА ПРОСТОГО ОПРОСНИКА ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ

МАРТЮШЕВ-ПОКЛАД АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1193-1287; Scopus Author ID: 8278501900, Researcher ID: AAD-2072-2022; канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Россия, 107031, Москва, Петровка ул., дом 25, стр. 2, e-mail: avmp2007@gmail.com

ЯНКЕВИЧ ДМИТРИЙ СТАНИСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5143-7366; Scopus Author ID: 57192693303; Researcher ID: AAG-1392-2020; канд. мед. наук, зав. лабораторией ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Россия, 107031, Москва, Петровка ул., дом 25, стр. 2; e-mail: yanson_d@mail.ru

САВИЦКАЯ НАТАЛИЯ ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8674-1632; Researcher ID: AAN-4702-2021, Scopus Author ID: 35773664800; канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Россия, 107031, Москва, Петровка ул., дом 25, стр. 2; e-mail: elirom@mail.ru

ГРЕЧКО АНДРЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3318-796X, докт. мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Россия, 107031, Москва, Петровка ул., дом 25, стр. 2; e-mail: fnkcr@fnkcr.ru

Реферат. Введение. Системы здравоохранения развитых стран и состояние здоровья их населения демонстрируют фактический дефолт системы профилактики хронических неинфекционных заболеваний, в том числе обусловленный со стороны медицины «невмешательством» в здоровье людей до установления им диагноза. Для повышения эффективности здравоохранения необходимо активное внедрение 4П-медицины, которая нуждается в специальных клинических инструментах (опросниках) для сбора персонализированных данных. Существующие отечественные и зарубежные опросники не соответствуют практическим задачам, которые должны решаться при массовом скрининге в парадигме 4П-медицины. **Цель:** разработка простого опросника для массового донозологического скрининга состояния здоровья у взрослых в парадигме 4П-медицины. **Методы.** Взятый за основу опросник субоптимального состояния здоровья (Suboptimal Health Status Questionnaire, SHSQ-25) был переработан и адаптирован к задачам массового донозологического тестирования взрослых в парадигме 4П-медицины. Информативность, чувствительность и специфичность опросника изучены на респондентах нескольких фокус-групп в сочетании с развернутой консультацией, направленной на профилактику хронических заболеваний. **Результаты и их обсуждение.** Опросник функциональных нарушений, названный «ОФН-15», состоит из 15 вопросов, отражающих самые распространенные признаки неблагополучия у лиц с разным уровнем здоровья. Предложены два варианта оценки симптомов: с помощью 5- и 3-балльной шкал. Система интерпретации ответов позволяет разделить респондентов на 4 группы по выраженности функциональных нарушений, их влиянию на повседневную жизнь и потребность в углубленном обследовании и/или помощи. Эти группы можно рассматривать как группы риска. За 2 года опросник заполнили более 400 респондентов. С опорой на него проведено более 300 развернутых консультаций для доработки и валидации. Система получения и интерпретации данных с помощью ОФН-15 позволяет автоматизировать массовый скрининг ранних функциональных нарушений, проводить быструю первичную сортировку по группам риска (по типу «светофора»), давать полуколичественную оценку выраженности нарушений и их влияния на качество жизни, предлагать эффективные направления дальнейшего обследования и диагностического поиска, вовлекать респондента в активное управление своим здоровьем. **Заключение.** Предложенный опросник ОФН-15 может стать простым, доступным и информативным инструментом для решения задач массового скрининга донозологических функциональных нарушений в парадигме 4П-медицины, сортировки респондентов по потребности в углубленном обследовании, а также для поддержки принятия управленческих решений в реальных условиях, а также решений респондента по управлению собственным здоровьем (партисипативность).

Ключевые слова: опросник, ранний скрининг, донозологические функциональные нарушения, профилактика, 4П медицина.

Для ссылки: Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Савицкая Н.Г., Гречко А.В. Разработка простого опросника для раннего выявления донозологических функциональных нарушений здоровья // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.39-48. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).39-48.

DEVELOPMENT OF A SIMPLE QUESTIONNAIRE FOR EARLY DETECTION OF PREMORBID FUNCTIONAL HEALTH IMPAIRMENTS

MARTYUSHEV-POKLAD ANDREY V., ORCID ID: 0000-0002-1193-1287; Scopus Author ID: 8278501900, Researcher ID: AAD-2072-2022; C. Med. Sci., Senior Researcher, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Russia 107031 Moscow Petrovka street, 25 bld 2; e-mail: avmp2007@gmail.com

YANKEVICH DMITRY S., ORCID ID: 0000-0001-5143-7366; Scopus Author ID: 57192693303; Researcher ID: AAG-1392-2020; C. Med. Sci., Laboratory Head, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Russia 107031 Moscow Petrovka street, 25 bld 2; e-mail: yanson_d@mail.ru

SAVITSKAYA NATALIYA G., ORCID ID: 0000-0001-8674-1632; Researcher ID: AAN-4702-2021, Scopus Author ID: 35773664800; C. Med. Sci., Senior Researcher, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Russia 107031 Moscow Petrovka street, 25 bld 2; e-mail: elirom@mail.ru

GRECHKO ANDREY V., ORCID ID: 0000-0003-3318-796X, Scopus author ID: 57194278611, Researcher ID: C-8208-2018, Director, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Russia 107031 Moscow Petrovka street, 25 bld 2; e-mail: fnkcr@fnkcr.ru

Abstract. Introduction. Health systems and health status in developed economies demonstrate failure of chronic disease prevention, in part due to too late health interventions postponed until the patient has a medical diagnosis. Healthcare system can benefit from P4 medicine, which needs special questionnaires to collect person-centered data. The available questionnaires do not match the practical tasks of the P4-medicine paradigm. **Aim.** The aim is to develop a simple questionnaire for mass early screening of health status in the adults within the P4-medicine paradigm.

Material and Methods. We transformed and adapted the Suboptimal health status questionnaire (SHSQ-25) to meet the requirements of mass screening in the P4 medicine paradigm. Information value, sensitivity and specificity of the new questionnaire were tested in several focus groups of respondents through matching with detailed clinical interview aimed at prevention of chronic health conditions. **Results and discussion.** The Functional impairment questionnaire "FIQ-15" includes 15 questions covering the most common warning symptoms seen in respondents of various health states. Two alternative scales, 5-point and 3-point, are proposed to rate the symptoms. Based on the rate of functional impairments, their impact on everyday functioning, and the need in detailed examination and/or help, respondents are divided into 4 risk groups. More than 400 respondents filled the FIQ-15 over 2 years, 300 of them underwent detailed clinical interviews for questionnaire development and validation. The system of data acquisition and interpretation based on FIQ-15 allows automated mass screening for early functional impairments, fast primary sorting into risk groups ('traffic light' system), semi-quantify the severity of functional impairments and their impact on life quality, propose effective routing of patients to further examination and diagnosing, and involve the respondent in active management of one's health. **Conclusion.** The proposed FIQ-15 questionnaire can become a simple, affordable and informative tool in early mass screening for functional impairments in the P4-medicine paradigm, in sorting the respondents based on their need in detailed examination, and in real life decision support, including the respondent's participatory decisions regarding one's health management.

Key words: questionnaire, early screening, premorbid functional impairment, prevention, P4 medicine

For reference: Martynushev-Poklad AV, Yankevich DS, Savitskaya NG, Grechko AV. Development of a simple questionnaire for early detection of premorbid functional health impairments. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 39-48. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).39-48.

Введение. Одной из ключевых проблем современной организационной модели здравоохранения является фокусирование на выявлении и подтверждении уже существующих хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). На это указывает, в частности, содержание методических рекомендаций для Центров здоровья и по проведению профилактических медицинских осмотров [1, 2]. Такой диагноцентрированный подход определяет относительно позднее вмешательство в течение болезни, когда возможности наиболее эффективной ранней (первичной и вторичной) профилактики уже упущены. О его неэффективности в целом свидетельствует тот факт, что за последние 10 лет (с ввода в действие системы Центров здоровья) отсутствует значимое снижение показателей заболеваемости и смертности лиц трудоспособного возраста. Причем, подобный дефолт системы профилактики ХНИЗ характерен для всех развитых стран и их систем здравоохранения. Концентрация усилий и средств почти исключительно на группах населения с высоким риском для здоровья (наиболее ресурсоёмкий контингент) приводит к быстрому пополнению этих групп, с которым в итоге не может справиться ни одна система здравоохранения [3].

В большинстве случаев ХНИЗ развиваются после многих лет субклинических функциональных нарушений, обусловленных неблагоприятными факторами образа жизни.

Для решения проблемы позднего вмешательства в состояние здоровья, в частности, предложена концепция 4П медицины (предиктивной, превентивной, персонализированной и партисипативной). Очевидно, что для реализации принципов 4П требуются принципиально новые клинические инструменты, способные обеспечить максимально раннее выявление функциональных нарушений и обеспечить персонализированное вмешательство при активном участии самого

пациента, что предполагает регулярную оценку состояния здоровья.

Однако фактическая дороговизна реализации принципов 4П-медицины существенно ограничивает их применимость в широкой практике. Так, существует потребность в доступных инструментах, обеспечивающих предиктивность (раннее выявление доклинических / донозологических нарушений здоровья) и партисипативность (поддержку принятия решений гражданами в отношении своего здоровья). Вариантом выхода из этой ситуации может стать регулярный активный массовый скрининг состояния здоровья.

Исходя из понимания доступных технологий, скрининговая оценка состояния здоровья принципиально может опираться на три вида данных:

1. Субъективные оценки или личные данные, полученные от самого респондента (работника предприятия, пользователя, пациента и т.п.) с помощью опросников («пациенто-центрированные данные»).

2. Объективные данные и экспертные оценки, полученные врачом при осмотре. В этих данных наряду с объективной значительный вес имеет субъективная и сложно верифицируемая информация: жалобы пациента, данные анамнеза и т.п.

3. Объективные данные лабораторных и/или инструментальных исследований, а также информация с носимых устройств.

Краткое сравнение преимуществ и недостатков перечисленных источников данных приведено в таблице 1.

Очевидно, что для массовой оценки большого количества «условно здоровых» людей подходят только пациенто-центрированные данные – прежде всего, опросники.

Такого рода данные (Patient-reported health outcomes, оценка исходов пациентами) также становятся очень востребованными ввиду глобальной тенденции к переходу к модели ценностно-ориен-

Data types used in the screening of health status

Вид данных	Преимущества	Недостатки и сложности
Пациентоцентрированные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Простота и быстрота получения. 2. Низкая себестоимость. 3. Возможность автоматизации сбора и анализа. 4. Достаточная чувствительность к донозологическим состояниям. 5. В значительной мере отражают состояние человека в целом (целостность). 6. Соответствуют более перспективной биопсихосоциальной модели здоровья и болезни. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возможность искажения данных респондентом в каждой отдельной точке 2. Необходимость правильно мотивировать респондента на раскрытие данных 3. Ограничения по уровню образования, психического здоровья, в т.ч. когнитивным функциям, респондента
Врачебные	<ol style="list-style-type: none"> 1. Относительная объективность оценки соматического и психического состояния. 2. Достаточная целостность (зависит от квалификации врача). 3. Привычность для экспертного сообщества. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сложность, длительность получения. 2. Высокая себестоимость получения данных и автоматизации. 3. Низкая чувствительность к донозологическим состояниям (ограничена недостатком времени врачебной консультации, отсутствием заинтересованности в поиске признаков неблагополучия, не предполагающих постановку диагноза, зависит от квалификации врача). 4. Возможность искажения субъективных данных, полученных от пациента. 5. Ключевая роль – временной фактор и квалификации врача.
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	<ol style="list-style-type: none"> 1. Относительная объективность оценки соматического состояния. 2. Привычность для экспертного сообщества. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неполнота, отсутствие целостности (биомедицинская парадигма). 2. Высокая стоимость получения информативных данных. 3. Низкая чувствительность к донозологическим состояниям.

тированного здравоохранения (value-based health care) и более активному учёту проблем и потребностей пациента, а также для поддержки принятия решений в вопросах профилактики [4, 5].

Следуя принципам 4П-медицины, при организации скринингов необходимо переключить фокус внимания с постановки диагноза на выявление ранних признаков неблагополучия (функциональных нарушений), на повышение осознанности и осведомлённости человека о состоянии своего здоровья, на его подготовку к изменению образа жизни.

По мнению авторов, для решения задач 4П-медицины опросник, предназначенный для скрининга, должен:

1. быть понятен, прост в заполнении и краток – не более 5 минут;

2. отражать наиболее распространённые ранние, доклинические (донозологические) признаки неблагополучия, в т.ч. хронического дистресса;

3. давать заключение в формате «светофора» и позволять принимать решение о потребности респондента в углублённом обследовании и срочности такого обследования;

4. указывать на примерное дальнейшее направление диагностического поиска для углублённого обследования;

5. отражать качество жизни (степень дискомфорта, связанного со здоровьем);

6. предоставлять возможность полуколичественной оценки динамики состояния;

7. обладать достаточной чувствительностью и умеренной специфичностью (т.е. «гипердиагностика» предпочтительнее недооценки тяжести проблем).

В литературе описано немало опросников, предназначенных для заполнения пациентом и призванных оценить состояние здоровья на доврачебном этапе. Наиболее уместно упомянуть в контексте настоящей работы следующие:

1. Опросник качества жизни, связанного со здоровьем (Short Form 36 Health Survey Questionnaire), SF-36 (краткая версия – SF-12) – разработан в 1992 г. в формате 8 понятий о здоровье [6]: 1) ограничения физической активности в связи со здоровьем; 2) ограничения социальной активности из-за физических или эмоциональных проблем; 3) ограничения повседневной активности из-за проблем с физическим здоровьем; 4) боль; 5) психологический стресс и благополучие; 6) ограничения повседневной активности из-за эмоциональных проблем; 7) уровень жизненной энергии и усталости; и 8) общее восприятие своего здоровья. Это один из наиболее широко используемых опросников качества жизни, связанного со здоровьем. Он занимает важное место в эпидемиологических исследованиях, но не отвечает перечисленным требованиям 4П-медицины и не позволяет решать многие практические задачи.

2. HealthoMeter, разработанный в Швеции в 1980-90-е годы и переведённый на несколько языков. В длинной версии содержится 135, в короткой – 65 вопросов, 8 разделов. Опросник предназначен для комплексной оценки физического, психического и социального благополучия, привычек и убеждений, связанных со здоровьем [7]. Этот опросник также не подходит для решения практических задач 4П медицины, как минимум, ввиду своего объёма и сложности, а также отсутствия русскоязычной версии.

3. Опросник субоптимального состояния здоровья (Suboptimal Health Status Questionnaire, SHSQ-25), разработанный в Китае в начале 2000-х годов преимущественно для выявления субклинических нарушений здоровья, связанных с хроническим стрессом [8]. Этот опросник прошёл валидацию и используется в том числе и в России [9]. Опросник позволяет полуколичественно оценить частоту возникновения у пациента 25 симптомов (с помощью 5-балльной шкалы, подобной шкале Ликерта), включает в себя 5 подшкал: утомление, состояние сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, иммунной системы и психического состояния. Недостатки опросника: он сфокусирован на проявлениях хронического стресса, не позволяет оценить влияние симптома на функционирование человека (т.е. не отражает функциональных нарушений, влияния на качество жизни), в нём отсутствуют некоторые очень распространённые признаки неблагополучия (избыточная масса тела, проблемы с кожей). Опросник призван констатировать наличие субоптимального уровня здоровья и не предназначен для поддержки принятия решений.

4. PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, информационная система для измерения результатов, сообщаемых пациентами) – наиболее мощный опросник для самостоятельной оценки пациентом различных аспектов своего здоровья. Был превращён в информационную систему (PROMIS), в которой выбор показателей для оценки может быть адаптирован к текущим потребностям целевой аудитории [10]. Данный опросник не подходит для скрининга

«условно здоровых» граждан в модели 4П-медицины из-за своей сложности и ограниченного режима доступа. Опросник англоязычный, русскоязычной версии нет.

5. Опросник для самооценки состояния пациента, в России официально рекомендован к применению, входит в стандарт профилактического осмотра [2]. Данная анкета (28 вопросов для лиц до 65 лет, 30 – старше 65 лет) содержит вопросы о наличии в (семейном) анамнезе ХНИЗ или наличии в текущий момент симптомов, указывающих на конкретные ХНИЗ (ишемическую болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, хронический бронхит и т.д.). Назначение – выявлять пациентов с ХНИЗ или их высоким риском. Опросник не предназначен для выявления ранних доклинических признаков неблагополучия, оценки их влияния на качество жизни.

6. Наиболее широко используемый в практике инструмент для оценки рисков сердечно-сосудистых заболеваний, SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation, систематическая оценка коронарных рисков), не может рассматриваться как «пациенто-центрированный» (patient-reported), т.к. для его заполнения требуется измерение артериального давления и лабораторный анализ липидного профиля.

Таким образом, ни один из существующих отечественных и зарубежных опросников не подходит для массового скрининга взрослых на предмет наличия ранних (доклинических) признаков неблагополучия (функциональных нарушений), для качественной оценки уровня риска утраты трудоспособности и для поддержки принятия решений в части активных профилактических мероприятий.

Целью настоящей работы стала разработка простого и информативного опросника для раннего выявления донологических функциональных нарушений здоровья, который бы соответствовал перечисленным требованиям парадигмы 4П-медицины и подходил для нужд массового скрининга у взрослых.

Материал и методы. При разработке опросника за основу был взят опросник субоптимального состояния здоровья (Suboptimal Health Status Questionnaire, SHSQ-25) и адаптирован к вышеперечисленным 7 требованиям. Была проведена серия интервью со специалистами, работающими в парадигме 4П-медицины, для экспертной оценки полноты и информативности опросника, после чего проведена качественная оценка информативности, чувствительности и специфичности опросника у пациентов нескольких фокус-групп: «практически здоровых» и с подтверждённым диагнозом хронического заболевания. Анкета предлагалась в режиме онлайн или очно. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

После прохождения опросника с большинством респондентов проводилось расширенное интервью с подробным сбором жалоб и анамнеза. Работа проводилась в режиме удалённой (онлайн) консультации или очно (в условиях про-

мышленного предприятия, санатория, медицинской организации).

В ходе расширенного интервью оценивались:

1) полнота отображения в опроснике основных жалоб и общего контекста состояния здоровья;

2) адекватность оценки влияния выявленных симптомов на качество жизни;

3) достаточность опросника для принятия решений о дальнейших действиях по углублённому обследованию и обращению за помощью;

4) удобство заполнения и анализа информации.

Статистическая обработка данных в описанном здесь фрагменте работы не была предусмотрена, так как он не содержит данных (численных, логических и т.п.), подлежащих такой обработке.

Результаты. Разработка опросника была начата в 2019 году, тестирование на фокус-группах пациентов – в январе 2020 года. В 2020-2022 гг. опросник заполнили более 400 респондентов разных целевых групп и уровня здоровья; с опорой на результаты опросника проведено более 300 развёрнутых консультаций, направленных на профилактику хронических заболеваний.

В ходе разработки опросника было выявлено 3 ключевых аспекта, влияющих на его практическое применение: (1) перечень признаков неблагополучия, которые призван выявлять опросник; (2) способ балльной оценки выраженности этих признаков; (3) способ интерпретации полученных результатов.

(1) Перечень признаков неблагополучия (функциональных нарушений)

В ходе начальных консультаций с 5 специалистами, работающими в парадигме 4П-медицины, был выбран перечень из 15 наиболее часто встречающихся ранних признаков неблагополучия (функциональных нарушений), значимых для принятия решений о дальнейших действиях. По количеству симптомов опросник получил название ОФН-15 («Опросник функциональных нарушений»). В таблице 2 этот перечень сопоставлен с перечнем симптомов, используемых в опроснике SHSQ-25.

На случай наличия у пациента значимого симптома, не отображённого в опроснике, в ОФН-15 предусмотрен дополнительный вопрос: «Другой симптом, который не был назван, но является для вас проблемой».

(2) Способ балльной оценки выявленных симптомов

В SHSQ-25 использована шкала Ликерта, отражающая частоту появления симптома: никогда или почти никогда (0 баллов); время от времени (1 балл); часто (2 балла); очень часто (3 балла); постоянно (4 балла).

При разработке ОФН-15 были изучены два варианта присвоения баллов: с помощью 5-балльной шкалы Ликерта и с помощью более простой 3-балльной шкалы.

Вариант 5-балльной шкалы:

0 = Этого симптома у меня не бывает никогда или почти никогда (за указанный период – 3-6 месяцев);

1 = Бывает редко или минимально влияет на общее самочувствие (качество жизни) и работоспособность;

2 = Бывает регулярно, ухудшает самочувствие (качество жизни) или снижает работоспособность не более чем на 25%;

3 = Бывает регулярно / часто, и примерно на 50% (в 2 раза) ухудшает самочувствие (качество жизни) или снижает работоспособность;

4 = Бывает часто, и резко (на 75%) ухудшает общее самочувствие (качество жизни) или работоспособность.

Шкала для ответов на вопрос 11 (избыточный вес):

0 = Я считаю свой вес оптимальным;

1 = Мой вес несколько превышает оптимальный;

2 = Мой избыточный вес меня беспокоит;

3 = Мой избыточный вес создаёт мне заметные проблемы со здоровьем;

4 = Мой избыточный вес оказывает сильное отрицательное влияние на все стороны моей жизни.

Вариант 3-балльной шкалы:

0 = проблемы практически не бывает;

1 = проблема бывает, но практически не беспокоит, не мешает жить;

2 = проблема бывает и доставляет заметное неудобство, беспокойство.

Варианты ответов на вопрос 11 (избыточный вес):

0 = Я считаю свой вес оптимальным (или недостаточным);

1 = Мой вес превышает оптимальный, но меня это не беспокоит;

2 = Мой избыточный вес меня беспокоит.

По мнению специалистов, 5-балльная шкала предпочтительнее как более чувствительная. Она также хорошо соотносится со шкалой выраженности функциональных нарушений, используемой в Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Однако многие пациенты плохо понимали смысл вариантов в 5-балльной шкале, что могло исказить результаты скрининга. Прямое сравнение удобства и информативности двух шкал целесообразно провести в отдельном исследовании. Принципиально важно, что шкала регистрирует не только наличие симптома, но и его влияние на качество жизни (функционирование).

Примерное соотношение ответов по двум шкалам: ответ 0 в обеих шкалах совпадает; ответы 1 и 2 по 5-балльной шкале соответствует ответу 1 по 3-балльной, а ответы 3 и 4 по 5-балльной – ответу 2 по 3-балльной.

(3) Способ интерпретации полученных результатов.

Исходя из задач, поставленных перед опросником, в результате интерпретации респондент должен получать ответ в формате «светофора»: красный свет – необходимо углублённое обследование в срочном порядке, жёлтый цвет – желательное углублённое обследование в плановом

Перечень симптомов, выбранных для использования в опроснике для раннего скрининга функциональных нарушений (ОФН-15): сравнение с вопросами SHSQ-25

The list of symptoms selected for the functional impairment questionnaire (FIQ-15) designed for early screening: comparison with the questions of SHSQ-25

Симптомы ОФН-15	Симптомы SHSQ-25 (эквивалентные или близкие)
1. Утомление, вялость	1. Слабость от небольшой физической нагрузки 2. Усталость, не проходящая от отдыха 3. Сонливость во время работы
2. Перепады настроения	24. Раздражительность или беспокойство
3. Беспокойство, тревога	24. Раздражительность или беспокойство
4. Сниженное настроение («депрессия»)	-
5. Нарушение сна (бессонница, неосвежающий сон)	3. Сонливость во время работы 18. Проблемы с засыпанием 19. Пробуждение посреди ночи
6. Головная боль	4. Головная боль
7. Боль в грудной клетке	12. Ощущение тяжести в груди
8. Одышка, ощущение нехватки воздуха в покое или при небольшой нагрузке	11. Одышка в покое
9. Запор или понос	-
10. Боль в животе, ощущение вздутия или газообразование	15. Изжога
11. Избыточный вес	-
12. Боль в спине, пояснице, шее	9. Боль в плечах / шее / пояснице
13. Боль в суставах или мышцах	8. Снижение подвижности в мышцах или суставах
14. Заложенность носа или насморк	-
15. Кожный зуд, высыпания	-
	5. Головокружение. 6. Тяжесть и усталость в глазах 7. Боль в горле. 10. Тяжесть в ногах при ходьбе. 13. Сердцебиение. 14. Плохой аппетит 16. Тошнота 17. Непереносимость холода 20. Нарушение памяти на недавние события 21. Замедленная реакция 22. Трудно сосредоточиться 23. Рассеянное внимание 25. Частые простуды

порядке, зелёный цвет – ситуация благополучная, дополнительных обследований не требуется.

В реальной практике целесообразно выделять не три, а четыре категории респондентов по уровню здоровья [11]. При этом каждому уровню соответствуют свои проблемы, потребности, уровень мотивации и осведомлённости (информационное состояние).

В ходе практической работы с опросником было отмечено, что при скрининге приходится иметь дело с более сложным спектром состояний здоровья, в котором помимо трёх цветов светофора

присутствует «серая зона» – переходное состояние от истинного благополучия к болезни, или ложное благополучие. У респондента с таким состоянием функциональные нарушения в повседневной жизни могут почти не проявляться или не беспокоить человека, но резерв адаптационных возможностей уже сокращается, и это может выявиться в условиях стресса или непривычной функциональной нагрузки. Эта категория респондентов представляет наибольший интерес в части здоровьесбережения (профилактики), перспективности вмешательства в ежедневное поведение. Прежде всего, с ними

необходима работа, направленная на информирование и повышение осознанности, формирование новых стереотипов поведения.

При интерпретации результатов ОФН-15 по 5-балльной шкале был использован следующий подход, нацеленный на поддержку принятия решений. Вопросы были разделены на две группы по тому, насколько соответствующие симптомы могут свидетельствовать о неблагоприятии разного уровня значимости. Вопросы 1-8 рассматривались в большей степени как «системные», отражающие состояние уровня энергии и/или психики, центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Признаки нарушений в этих системах должны иметь более высокий ранг, стимулировать более высокую настороженность и активные действия, чем признаки более «локаль-

ных» нарушений (со стороны желудочно-кишечного тракта – вопросы 9-10, опорно-двигательной системы – вопросы 12-13, кожи и слизистых – вопросы 14-15). Вопрос об избыточном весе было принято ранжировать как «локальный».

Для целей выработки алгоритма автоматизированной интерпретации результатов были определены критерии принадлежности респондента к «красной», «жёлтой» и «серой» зонам риска. При этом можно условно говорить о рисках как временной утраты (снижения) трудоспособности (в связи с функциональными нарушениями), так и ускоренного старения (так как практически все используемые в опроснике симптомы так или иначе соотносятся с проявлениями возрастзависимых заболеваний). Критерии, установленные для отнесения ответов к разным группам риска, перечислены в таблице 3.

Таблица 3

Критерии выявления признаков функциональных нарушений по опроснику ОФН-15 при использовании 5-балльной шкалы

Table 3

Criteria for detection of functional impairments based on FIQ-15 with 5-point scale

Цвет «светофора»	Критерий присвоения
Красный	Наличие ответа >2 по любому из вопросов 1-8 ИЛИ ответа «4» по любому из вопросов 9-16
Жёлтый	На любой из вопросов 1-8 получен ответ «2» ИЛИ на любой из вопросов 9-16 - ответ «3»
Зелёный	На вопросы 1-8 получен ответ «0», на вопросы 9-16 – ответ «0» или «1»
Серая зона	На любой из вопросов 1-8 получен ответ «1» ИЛИ на любой из вопросов 9-16 – ответ «2»

При наличии симптома 16 (респондент может указать несколько симптомов) он оценивается «вручную» с учётом функциональной системы, к которой он имеет отношение. Условно: «Энергия-психика» / ЦНС (центральная нервная система) / сердце-лёгкие – так же, как вопросы 1-8, остальное – как вопросы 9-15. При автоматической оценке симптом 16 оценивается так же, как симптомы 9-15.

Итоговый цвет светофора присваивается по наличию признаков более высокого риска. Используемый подход позволяет производить не только полуколичественную, но и условную количественную оценку суммарной выраженности функциональных нарушений, с помощью «повышающих коэффициентов». Например, число ненулевых «зелёных» ответов можно суммировать с коэффициентом 1, число «серых» ответов – с коэффициентом 3, число «жёлтых» - с коэффициентом 10, а

число «красных» - с коэффициентом 30. Тогда порог для «серого» сигнала светофора будет 3, для «жёлтого» - 10, а для красного – 30. При этом респондент с 10 «серыми» ответами может попасть в «красную» зону риска, что соответствует задачам, которые призван решать опросник.

При использовании 3-балльной шкалы предложен следующий алгоритм интерпретации (таблица 4).

В 3-балльном варианте шкалы «повышающие коэффициенты» также позволяют количественно оценивать суммарную выраженность функциональных нарушений. Например, число «серых» ответов – с коэффициентом 1, число «жёлтых» - с коэффициентом 5, а число «красных» - с коэффициентом 20. Тогда порог для «серого» сигнала светофора будет 1, для «жёлтого» - 5, а для «красного» – 20. Важно, что при этом респондент с 5 «серыми» от-

Таблица 4

Критерии выявления «красных», «жёлтых» и «серых» признаков функциональных нарушений по опроснику ОФН-15 при использовании 3-балльной шкалы оценки

Table 4

Criteria for “red”, “yellow”, and “grey zone” symptoms of functional impairments based on FIQ-15 with 3-point scale

Цвет «светофора»	Критерий присвоения
Красный	Наличие ответа «2» по любому из вопросов 1-8
Жёлтый	На любой из вопросов 1-8 получен ответ «1» ИЛИ на любой из вопросов 9-16 - ответ «2»
Зелёный	На все вопросы получен ответ «0»
Серая зона	На любой из вопросов 9-16 получен ответ «1»

ветами может попасть в «жёлтую» зону риска, а с 4 «жёлтыми» ответами – в «красную».

Приемлемость и практическая польза описанного принципа количественной оценки (для 5- и 3-балльного вариантов шкалы) нуждается в дополнительном изучении. При этом следует исходить из того, насколько такой подход помогает в поддержке принятия управленческих решений о дальнейших действиях, особенно при массовом скрининге.

Обсуждение. В настоящей работе описан оригинальный опросник, предназначенный для раннего выявления донозологических функциональных нарушений здоровья у взрослых. Мотивом для его разработки стало отсутствие в отечественной и зарубежной литературе опросников, которые сочетали бы в себе ключевые характеристики, необходимые для принятия решений в персонализированной организационной модели здоровьесбережения, соответствующей парадигме 4П-медицины. Эта модель, известная с 1993 года, в последние 10 лет пользуется повышенным вниманием [12, 13].

Для эффективного внедрения этой модели необходимы конкретные инструменты – в первую очередь, для получения информации о состоянии пациента. В настоящей работе описан краткий опросник, который соответствует ключевым требованиям практического применения: он прост в заполнении, отражает наиболее распространённые ранние признаки неблагополучия, поддерживает принятие решений о потребности респондента в углублённом медицинском обследовании и срочности такого обследования, указывает на наиболее проблемные сферы, отражает качество жизни. Предложены варианты интерпретации, с помощью которых можно полуколичественно оценивать динамику состояния.

ОФН-15, как и любой другой опросник, нуждается в подтверждении надёжности (устойчивости результатов при повторном прохождении, или воспроизводимости) и валидности (отсутствии теоретических, методологических и логических ошибок), в обосновании приемлемости для решения поставленных задач.

Ключевые задачи, стоящие перед ОФН-15, таковы:

1. Выявить ранние признаки функциональных нарушений.
2. Вынести качественное суждение о рисках снижения трудоспособности и о потребности в дополнительном медицинском обследовании респондента.

Валидность опросника, т.е. его пригодность для выявления функциональных нарушений здоровья у взрослых респондентов, включает в себя конструктивную (концептуальную / теоретическую), критериальную (эмпирическую) и содержательную составляющие [14].

Концептуальная модель данного теста заключается в том, что ранние функциональные нарушения проявляются в виде конкретных субъективных и объективных симптомов, которые могут быть зарегистрированы и полуколичественно оценены

самим респондентом. Концептуальную (теоретическую) валидность ОФН-15 косвенно подтверждает широкое применение в клинической практике опросников самооценки состояния пациента по шкале Ликерта (чаще 5-балльной, реже 3- и 7-балльной, иногда по визуальной аналоговой шкале). То есть профессиональное медицинское сообщество считает субъективную оценку пациентом своего состояния вполне надёжным источником информации о его реальном функциональном состоянии.

Критериальная (эмпирическая) валидность теста определяется сопоставлением результатов, полученных с помощью теста, и результатов внешней, «независимой» оценки состояния. Для данного теста целесообразно оценивать текущую эмпирическую валидность. В данном случае внешним критерием могут быть данные, полученные при подробном врачебном опросе респондента. Если при опросе будет выявлено, что состояние респондента не соответствует выявленному с помощью опросника (например, заявленные симптомы отсутствуют, а присутствуют другие значимые симптомы, не отражённые в опроснике), то это будет указывать на недостаточную эмпирическую валидность. В ходе разработки ОФН-15 были получены данные об эмпирической валидности (результаты интервью пациента с врачом). Планируется, что они будут представлены в отдельной статье.

Содержательная валидность ОФН-15 была протестирована в ходе экспертных интервью со специалистами, практикующими превентивную (4П) медицину. В них было подтверждено, что в опросник включены наиболее частые и характерные ранние признаки функциональных нарушений, отражающие возрастзависимые процессы. Содержательную валидность опросника также обеспечивает дополнительный вопрос о наличии симптомов, не указанных в основных вопросах. Этот дополнительный вопрос может быть впоследствии использован для уточнения опросника.

Внешняя валидность опросника – возможность распространить результаты тестирования в выбранной группе респондентов на весь класс подобных объектов. Внешняя валидность ОФН-15 ограничена способностью респондента оценить своё состояние и сопоставить его со шкалой опросника: иными словами, уровнем образования, психического здоровья, включая когнитивные функции. То есть опросник может применяться, предположительно, у людей старше 10-12 лет с нормальным интеллектуальным развитием (т.е. понимающих значение симптомов), находящихся в состоянии ясного сознания и относительно спокойном эмоциональном состоянии.

Внутренняя валидность опросника – степень влияния независимых переменных (ответов респондента) на зависимую переменную (в данном случае – интерпретацию уровня риска и потребности в дополнительном обследовании). На внутреннюю валидность ОФН-15 влияет тот факт, что из-за субъективной оценки своего состояния респондентом возможны значительные отклонения выводов

(интерпретации) от реальности: как при переоценке (агравации), так и недооценке (диссимуляции) тяжести своего состояния по различным причинам. Отклонение выводов ОФН-15 от реальности также возможно в случае наличия у респондента состояний, которые развиваются медленно (незаметно для человека) или длительное время протекают бессимптомно. Перечисленные ограничения могут быть преодолены следующими мерами: 1) повышением информированности и осознанности респондента в отношении своего здоровья, признаков неблагополучия и причин ухудшения здоровья; 2) регулярным повторным анкетированием (каждые 1-6 месяцев); 3) сочетанием анкетирования с периодическими медицинскими обследованиями и диспансеризацией (в т.ч. с проведением лабораторных и инструментальных исследований); 4) использованием носимых устройств для оценки отдельных параметров здоровья.

Первый опыт использования 5-балльной и 3-балльной шкал опросника позволяет предварительно судить о том, что благодаря большей простоте и понятности для респондента 3-балльная шкала обладает преимуществом в воспроизводимости при повторном прохождении.

Целесообразно рассматривать опросник ОФН-15 не столько как отдельный самостоятельный инструмент скрининга, сколько как часть системы мероприятий по здоровьесбережению: раннему выявлению признаков неблагополучия и их вероятных источников, а также информирования и обучения человека самостоятельному управлению своим здоровьем через модификацию факторов образа жизни (повседневного поведения).

Заключение. Предложенный опросник функциональных нарушений ОФН-15 представляет собой достаточно удобный, гибкий и информативный инструмент для сбора пациенто-центрированных данных о состоянии здоровья.

При относительной простоте использования он даёт возможность быстро получить целостное представление об имеющихся функциональных нарушениях и их влиянии на качество жизни. Он также может служить инструментом поддержки принятия решений как врача, так и самого респондента, в части потребности в более углублённом обследовании и срочности такого обследования. Наиболее целесообразно применение ОФН-15 на регулярной основе на доврачебном этапе лечебно-профилактических мероприятий или на постгоспитальном этапе, для мониторинга процесса реабилитации.

ОФН-15 потенциально может применяться для решения следующих задач:

- как первый этап сортировки по потребности в углублённом обследовании – при массовом скрининге, в том числе с применением автоматизации;
- при обращении/плановом поступлении граждан в медицинскую организацию – для быстрого выявления дополнительных признаков неблагополучия и потребности в дополнительных мероприятиях – например, в условиях врача общей практики,

санатория, при диспансеризации / профилактическом обследовании;

- в условиях образовательной организации или трудового коллектива – для приучения граждан к системному подходу в оценке своего здоровья;

- как образовательный инструмент – в обучении граждан (в том числе подростков) управлению своим здоровьем (в части самонаблюдения, самооценки);

- как «обратную связь» при анализе результативности модификации образа жизни в рамках мероприятий по здоровьесбережению;

- как источник информации и принятия решений в области общественного здоровья для администрации учебного заведения, производственного предприятия, органов местной власти.

Приемлемость ОФН-15 в решении перечисленных задач требует подтверждения в отдельных 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, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получают гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оказание медицинской помощи взрослому населению в Центрах здоровья : Методические рекомендации / О. В. Кривonos, С. А. Бойцов, Н. В. Погосова [и др.]. – М., 2012. – 110 с. [Okazanie medicinskoj pomoshchi vzrosloму naseleniyu v Centrah zdorov'ya : Metodicheskie rekomendacii [Provision of medical care to the adult population in Health Centers : Methodological recommendations] Krivonos OV, Boytsov SA, Pogosova NV, et al. Moscow, 2012, 110 p. (in Russ.)].
2. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения: Методические рекомендации / Ред. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю. М., 2019. – 165 с. Прил.1. [Organizaciya provedeniya profilakticheskogo medicinskogo osmotra i dispanserizacii opredelennyh grupp vzroslogo naseleniya : Metodicheskie rekomendacii. [Organization of preventive medical examination and health checkups of certain groups of the adult population: Methodological recommendations] Drapkina OM, Drozdova LYu (Editors). Moscow, 2019, 165 p., Suppl.1 (in Russ.)].
3. Martyushev-Poklad A, Yankevich D, Petrova M. Improving the Effectiveness of Healthcare: Diagnosis-Centered Care Vs Person-Centered Health Promotion, a Long Forgotten New Model. Front Public Health 2022 May 16; 10:819096. DOI: 10.3389/fpubh.2022.819096
4. Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med 2010 Dec 23;363(26):2477-81. DOI: 10.1056/NEJMp1011024

5. Field J, Holmes MM, Newell D. PROMs data: can it be used to make decisions for individual patients? A narrative review. *Patient Relat Outcome Meas* 2019; 10:233-241. DOI: 10.2147/PROM.S156291
6. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 Jun;30(6):473-83.
7. Trell E. «HealthOmeter»: An Aid in Advancing Preventive Medicine Media Revolution. *Adv Prev Med* 2015;2015:798971. DOI: 10.1155/2015/798971
8. Yan YX, Liu YQ, Li M, et al. Development and evaluation of a questionnaire for measuring suboptimal health status in urban Chinese. *J Epidemiol* 2009;19(6):333-41. DOI: 10.2188/jea.je20080086
9. Купаев В. И., Марутина Е. Ю., Борисов О. Ю. Чувствительность метода оценки субоптимального статуса здоровья с помощью опросника SHSQ-25 // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – № 2. – С. 18-21. [Купаев VI, Marutina EYu, Borisov OYu. Chuvstvitel'nost' metoda ocenki suboptimal'nogo statusa zdorov'ya s pomoshch'yu oprosnika SHSQ-25 [Sensitivity estimates of suboptimal health status using SHSQ-25 questionnaire] *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine] 2014; 7(2): 18-21 (in Russ.)].
10. Bevans M, Ross A, Cella D. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): efficient, standardized tools to measure self-reported health and quality of life. *Nurs Outlook* 2014;62(5):339-345. DOI:10.1016/j.outlook.2014.05.009
11. Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Пантелеев С.Н. и др. Состояние классических средств информатизации здравоохранения и организационная модель медицинской помощи: возможности для развития // Врач и информационные технологии. - 2020. - № S5. - С. 6-16. [Martyushev-Poklad AV, Yankevich DS, Panteleev SN, et al. Sostoyanie klassicheskikh sredstv informatizacii zdravoohraneniya i organizacionnaya model' medicinskoj pomoshchi: vozmozhnosti dlya razvitiya [Healthcare information systems and organizational model of care: current situation and opportunities for progress] *Vrach i informacionnye tekhnologii* [Medical Doctor and IT] 2020; S5: 6-16. (in Russ.)] DOI: 10.37690/1811-0193-2020-5-6-16
12. Mezzich J. 2014 Geneva Declaration on Person- and People-centered Integrated Health Care for All. *International Journal of Person Centered Medicine* 2014; 4(2): 66-68.
13. Таратухин Е.О. Пациент-центрированная медицина. Новая реальность // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.21 - №9. – С.79–83. [Taratukhin EO. Pacient-centrirovannaya medicina. Novaya real'nost' [Patient-centered medicine. A new reality] *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology] 2016; 21(9): 79-83 (in Russ.)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-9-79-83
14. Исследование в психологии: методы и планирование / Дж. Гудвин. — 3-е изд. — СПб.: Питер, 2004. — 558 с. [Goodwin CG. *Research in Psychology. Methods and Design*. 3rd ed., Piter, S-Petersburg, 558 p. (in Russ.)].

ПРОГНОЗ НАСТУПЛЕНИЯ ЗНАЧИМЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ПРОКОФЬЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414040, Россия, Астрахань, ул. Победы, 54-170, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru

ПОЛУНИНА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: admed@yandex.ru

ПОЛУНИНА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, докт. мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: gilti2@yandex.ru

Реферат. Введение. Инфаркт миокарда сохраняет свою актуальность вследствие широкой распространенности и инвалидизации. Выписка из стационара не означает полного выздоровления больного, так как и на постстационарном этапе сохраняется повышенный риск ишемических катастроф и летального исхода. Особую значимость приобретает прогнозирование риска неблагоприятных событий у больных инфарктом миокарда в условиях кардиореспираторной коморбидности, в частности на фоне хронической обструктивной болезни легких. Можно предположить, что синдром эндогенной интоксикации может рассматриваться в качестве предиктора жизнеугрожающих событий (повторный инфаркт миокарда, инсульт) и летального исхода у больных с перенесенным инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. **Цель:** определить вероятность развития комбинированной конечной точки (повторный инфаркт миокарда, инсульт, летальный исход) у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от гендерно-анамнестических и клинико-функциональных характеристик. **Материалы и методы:** Обследовано 325 больных инфарктом миокарда – 195 больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких и 130 больных инфарктом миокарда без хронической обструктивной болезни легких (группа сравнения). В качестве маркеров синдрома эндогенной интоксикации исследовались молекулы средней массы, гематологические индексы интоксикации, показатели газового состава крови, апоптоза, перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты, воспаления и функции почек. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0. **Результаты и обсуждение.** При проведении двухэтапного кластерного анализа сформировалось четыре кластера, характеризующие тип синдрома эндогенной интоксикации: «полимаркерно-ретенционный», «некротически-воспалительный», «гипоксически-воспалительный» и кластер с отсутствием синдрома эндогенной интоксикации. Среди больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких преобладал полимаркерно-ретенционный тип синдрома эндогенной интоксикации. Повторный инфаркт миокарда, инсульт и летальность составили комбинированную конечную точку. Было построено дерево решений для определения вероятности развития комбинированной конечной точки у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких на протяжении 12-месячного наблюдения. Установлено, что наиболее значимыми предикторами наступления комбинированной конечной точки являются полимаркерно-ретенционный тип синдрома эндогенной интоксикации, наличие осложнений острого периода инфаркта и выраженная бронхообструкция (3-4-я степень). **Вывод:** Построенное дерево решений позволяет без увеличения экономических затрат стратифицировать пациентов с высоким риском развития повторного инфаркта, инсульта и летального исхода в течение первого года наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких, что способствует оптимизации лечения и вторичной профилактики у данной категории больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиореспираторная коморбидность, синдром эндогенной интоксикации, дерево решений.

Для ссылки: Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. Прогноз наступления значимых ишемических событий и летального исхода у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.49-55.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).49-55.

PROGNOSIS OF SIGNIFICANT ISCHEMIC EVENTS AND LETHAL OUTCOME IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

PROKOFYEVA TATIANA V., ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; C. Med. Sci., associate professor of the Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 54-170 Pobedy St., 414040, Russia, Astrakhan, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru

POLUNINA OLGA S., ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, D. Med. Sci., Professor, Head of Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str. 121, e-mail: admed@yandex.ru

POLUNINA EKATERINA A., ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, D. Med. Sci., associate professor of the Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str. 121, e-mail: gilti2@yandex.ru

Abstract. Introduction. Myocardial infarction remains significant due to its high prevalence and disability. Of particular importance is the prediction of the risk of adverse events in myocardial infarction patients with cardiorespiratory comorbidity, in particular with chronic obstructive pulmonary disease. It can be assumed that endogenous intoxication syndrome can be considered as a predictor of life-threatening events (repeated myocardial infarction, stroke) and lethal outcome in patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease. **Aim.** The aim is to determine the probability of combined endpoint development (repeated myocardial infarction, stroke, lethal outcome) in patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease during 12-month follow-up depending on gender-anamnestic and clinical-functional characteristics. **Material and methods.** We examined 325 patients with myocardial infarction - 195 patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease and 130 patients with myocardial infarction without chronic obstructive pulmonary disease (comparison group). As markers of endogenous intoxication syndrome, we studied middle weight molecules, hematological intoxication indices, blood gas indices, apoptosis, protein and lipid peroxidation and antioxidant protection, inflammation and renal function. Statistical data processing was performed using SPSS 26.0 software package. **Results and discussion.** Two-stage cluster analysis resulted in four clusters characterizing the type of endogenous intoxication syndrome: «polymarker-retentive», «necrotic-inflammatory», «hypoxic-inflammatory» and a cluster with no endogenous intoxication syndrome. The polymarker-retentive type of endogenous intoxication syndrome prevailed among patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease. Recurrent myocardial infarction, stroke and mortality constituted the combined endpoint. A decision tree was constructed to determine the probability of developing the combined endpoint in patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease during the 12-month follow-up. It was found that the most significant predictors of combined endpoint occurrence are polymarker-retentive type of endogenous intoxication syndrome, the presence of acute infarction period complications and pronounced bronchoobstruction (degree 3-4). **Conclusion.** The constructed decision tree allows to stratify patients with high risk of repeated infarction, stroke and lethal outcome during the first year of follow-up after myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease without increasing economic costs, which promotes optimization of treatment and secondary prevention in this category of patients.

Keywords: myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, cardiorespiratory comorbidity, endogenous intoxication syndrome, decision tree.

For reference: Prokofyeva TV, Polunina OS, Polunina EA Prognosis of significant ischemic events and lethal outcome in patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 49-55. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).49-55.

Введение. Инфаркт миокарда (ИМ) остается значимой патологией, несмотря на неоспоримые успехи в интервенционном лечении в последние десятилетия. Выписка из стационара не означает излечения больного, так как и на амбулаторном этапе сохраняется повышенный риск ишемических катастроф [1]. Важность оценки и управления рисками развития повторных ишемических событий подчеркивается в ряде исследований [2, 3]. Задачами вторичной профилактики являются предотвращение развития повторного ИМ, хронической сердечной недостаточности и летального исхода [4].

Особую актуальность приобретает прогнозирование риска неблагоприятных событий у больных в условиях кардиореспираторной коморбидности. Ведь известно, что сопутствующая патология органов дыхания, в частности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), существенно увеличивает тяжесть и исход, а, соответственно, и прогноз при ИМ [5-7].

Продолжается поиск достоверных предикторов неблагоприятных ишемических событий [8-10]. Таковым может стать наличие и выраженность синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ). Данный синдром характеризуется избыточным содержанием эндотоксинов в организме из-за их гиперпродукции или нарушения выведения [11, 12]. В доступной нам литературе не было найдено работ о влиянии наличия и выраженности СЭИ на развитие жизнеугрожающих событий ишемического генеза (повторный ИМ, инсульт) и летального исхода у больных с перенесенным ИМ на фоне ХОБЛ.

Цель исследования: определить вероятность развития комбинированной конечной точки (повторный инфаркт миокарда, инсульт, леталь-

ный исход) у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от гендерно-анамнестических и клиничко-функциональных характеристик.

Материал и методы. Обследовано 325 больных ИМ в условиях регионального сосудистого центра ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани (2016-2019 гг.). В основную группу наблюдения вошли 195 больных ИМ на фоне ХОБЛ. В группу сравнения вошли 130 больных ИМ без ХОБЛ. Для постановки диагноза ИМ использовались клинические рекомендации «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» от 2018 года [13]. Все больные подверглись коронароангиографии со стентированием инфаркт-связанной артерии. Медиана возраста составила 56,0 [52,0; 60,0] лет. Соотношение мужчин и женщин было 189:6. Q-ИМ имел место у 146 (74,9%) пациентов, не-Q-ИМ – у 49 (25,1%). У 84 человек (43,1%) течение ИМ было осложненным (острая сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости).

Диагноз ХОБЛ и стадия заболевания устанавливались по клиническим рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких», пересмотр 2020 г. [14]. 68 (34,9%) больных ИМ на фоне ХОБЛ имели II, 88 (45,1%) – III, 39 (20,0%) – IV степень бронхообструкции. Стаж курения составил 35 [30; 40] лет, индекс курения – 18,85 [16,0; 22,7] пачка/лет.

Медиана возраста больных ИМ без ХОБЛ составила 56,0 [50,0; 62,0] лет. Соотношение мужчин и женщин – 89:41. Q-ИМ развился у 101 (77,7%) пациентов, не-Q-ИМ – у 29 (22,3%). Осложнения острого периода ИМ наблюдались у 32 (24,6%) больных.

Данное исследование является когортным проспективным. Проведение его было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12). От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие документированного ИМ I типа, развившегося в течение 2 часов от момента ангинозного приступа.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, наличие соматической патологии, способной оказать влияние на результаты исследования (сахарный диабет, печеночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания).

Пациенты групп наблюдения получали идентичную терапию по поводу ИМ: β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, антикоагулянты, дезагреганты, статины. Все пациенты характеризовались высокой приверженностью к назначаемой терапии на протяжении всего периода наблюдения, что проверялось при помощи специальных опросников.

Всем больным выполнялись стандартные общеклинические исследования. Помимо этого, проводились специальные методы обследования, направленные на определение маркеров СЭИ. Уровень молекул средней массы (МСМ) оценивался посредством прямой спектрометрии (на спектрофотометре Cary 50 Scan UV VS, производство «Varian», Австралия), маркеры оксидативного стресса определялись при помощи иммуно-флюоресцентного анализа (на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01, производство ЗАО «Пикон»), уровень апоптоза определялся методом проточной цитофлуориметрии (на проточном цитофлуориметре «Navios» «Beckman Coulter», США).

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Для пред-

ставления непрерывных данных использовались медиана (Me) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3), для описания качественных показателей – частоты и проценты. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применяли непараметрический критерий Манна — Уитни, трех – Краскела-Уоллиса. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, ОШ и 95%-ного ДИ. Кластеризация больных осуществлялась посредством двухэтапного кластерного анализа. Построение дерева решения для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода осуществлялось с помощью метода CHAID.

Результаты. На первом этапе исследования нами были определены маркеры СЭИ: молекулы средней массы в плазме, эритроцитах и моче, гематологические индексы интоксикации, показатели газового состава крови, апоптоза, оксидативного стресса, воспаления и функции почек. Полученный массив лабораторных данных был подвергнут кластерному анализу, исходом которого стало выделение четырех кластеров: «полимаркерно-ретенционный», «некротически-воспалительный», «гипоксически-воспалительный» и кластера с отсутствием СЭИ.

На рисунке 1 продемонстрировано распределение типов СЭИ среди больных ИМ. В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ наблюдались все типы СЭИ. Доминирующим оказался полимаркерно-ретенционный тип СЭИ, который не встречался у пациентов с ИМ без ХОБЛ. Обращало на себя внимание, что фенотип с отсутствием СЭИ встречался лишь у 3-х больных (1,5%).

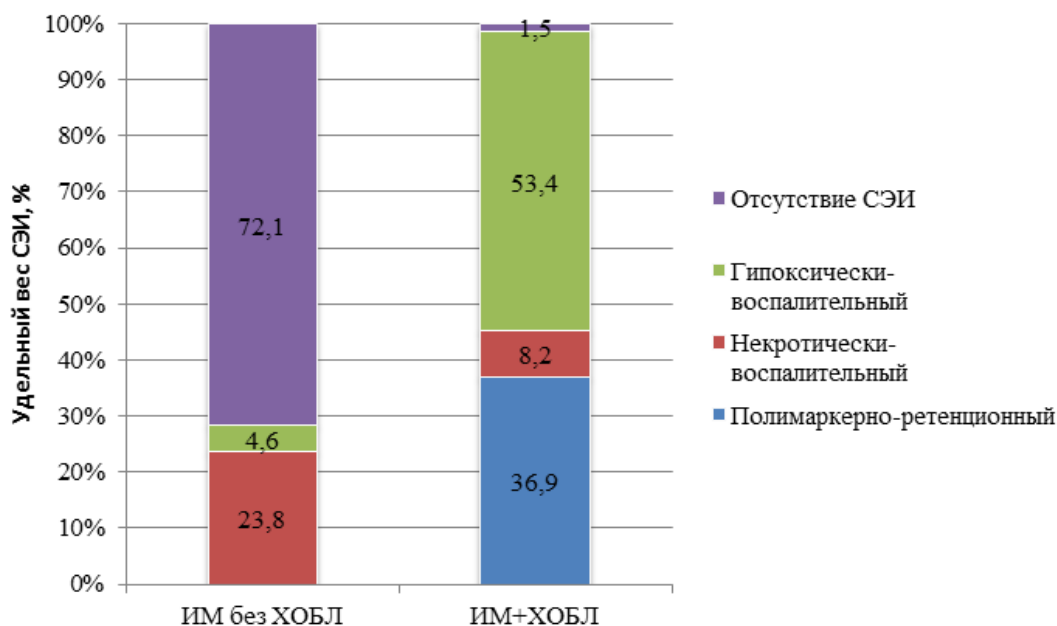


Рис. 1. Распределение типов СЭИ в обследованных группах

Fig. 1. Distribution of EIS types in the examined groups

В дальнейшем больные ИМ подверглись наблюдению в течение 12-ти месяцев. В связи с тем, что в течение этого времени из наблюдения выбыло 30 человек (19 в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ и 11 – в группе больных ИМ без ХОБЛ), нам удалось провести анализ в отношении 176 больных ИМ на фоне ХОБЛ и 119 больных ИМ без ХОБЛ. Как следует из рисунка 2, у больных ИМ на фоне ХОБЛ отмечалось 36 летальных исходов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы (20,5%). Это было статистически

значимо ($p=0,038$) больше, чем среди больных ИМ без ХОБЛ, где наблюдалось 13 летальных исходов (10,9%). Риск наступления летального исхода у больных ИМ на фоне ХОБЛ был в 2,1 раза выше, чем у больных ИМ в отсутствие ХОБЛ (95% ДИ 1,06-4,14). Частота развития повторного ИМ, инсульта и летальности от причин, не связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, была сопоставима ($p=0,051$, $p=0,325$ и $p=0,418$ соответственно), хотя эти исходы и встречались чаще среди больных ИМ+ХОБЛ.

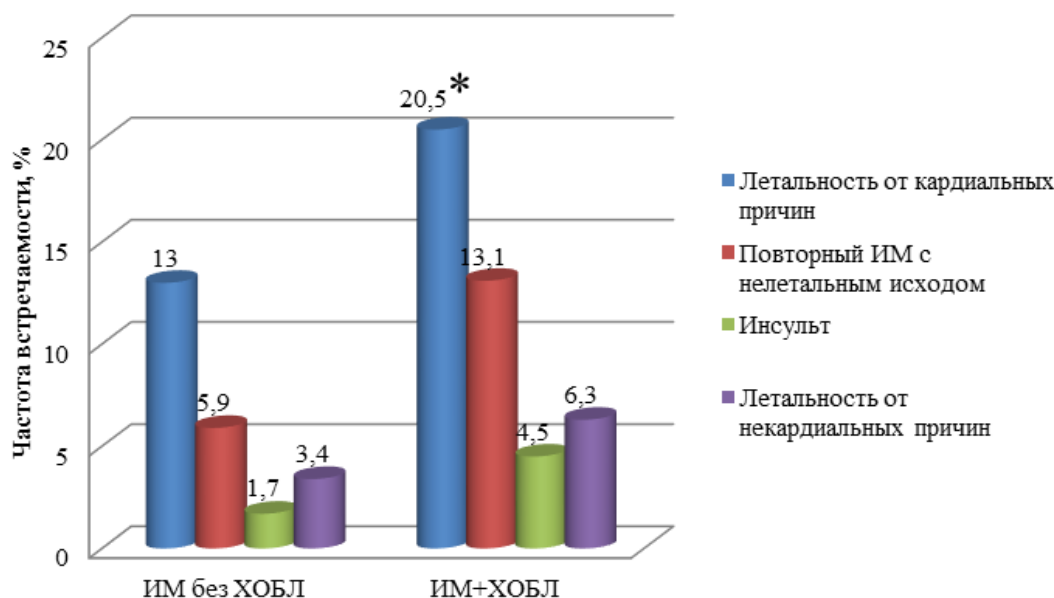


Рис. 2. Исходы 12-месячного наблюдения за больными ИМ без ХОБЛ и ИМ+ХОБЛ

Примечание: * – различия статистически значимы ($p<0,05$)

Fig. 2. Outcomes of 12-month follow-up of MI patients without COPD and MI+COPD

Note: * – differences are statistically significant ($p<0,05$)

Этиопатогенетическая связь таких исходов, как повторный ИМ, инсульт и сосудистая летальность позволили объединить их в комбинированную конечную точку (ККТ).

Нами было построено дерево решений для определения вероятности развития ККТ у больных ИМ+ХОБЛ на протяжении 12-месячного наблюдения в зависимости от гендерно-анамнестических и клинико-функциональных характеристик ИМ и ХОБЛ. В результате была получена следующая модель (рисунок 3).

В полученном дереве решений наблюдались 4 терминальных узла, характеристики которых представлены в таблице 1.

Согласно представленным данным, наличие полимаркерно-ретенционного типа СЭИ увеличивало риск развития ККТ в полтора раза (индекс 149,6%), что отражено в узле 1. Развитие ККТ наблюдалось при данном типе СЭИ у 51,4% больных. Некротически-воспалительный тип СЭИ, гипоксически-воспалительный тип и отсутствие СЭИ проявили себя как гораздо более благоприятные с точки зрения веро-

ятности развития ККТ. Так, при отсутствии осложнений ККТ при данных типах СЭИ не развивалась (узел 4). В случае наличия осложнений острого периода ИМ при данных типах СЭИ, даже при невыраженной бронхообструкции (1-2-я степени) ККТ была достигнута у 37,8% больных (узел 5). Наиболее сильно увеличивалась вероятность развития ККТ при наличии некротически-воспалительного, гипоксически-воспалительного типов СЭИ или при отсутствии СЭИ в сочетании с осложненным течением острого периода ИМ и выраженной бронхообструкцией (3-4-я степени). В этом случае ККТ была достигнута у 81,2% больных, вероятность развития ее в 2,4 раза превышала соответствующий показатель в общей выборке (индекс 236,5%), узел 6.

Чувствительность полученной модели составила 74,6%, специфичность – 70,3%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила 71,8±3,2%.

Обсуждение. Повышенный риск развития повторного ИМ, острых нарушений мозгового кровообращения и летального исхода у больных с пере-

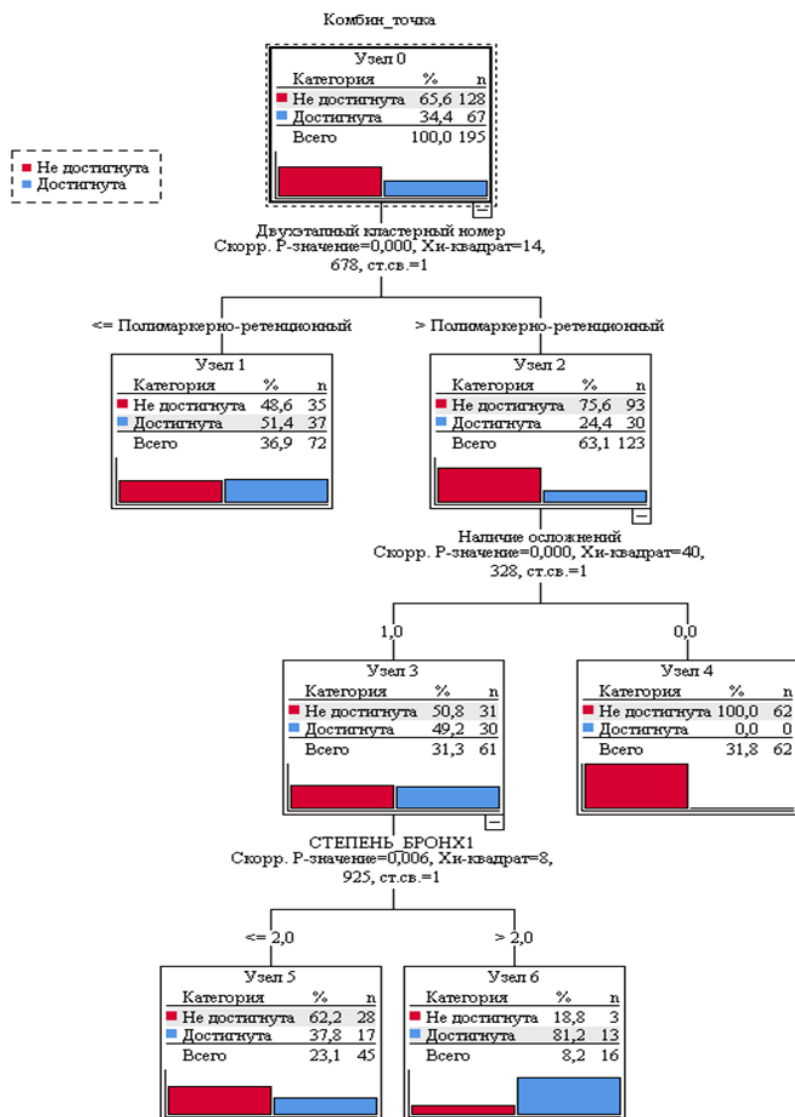


Рис. 3. Дерево решений, определяющее вероятность развития комбинированной конечной точки в течение 12-месячного наблюдения у больных ИМ+ХОБЛ в зависимости от типа СЭИ
Fig. 3. Decision tree determining the probability of developing a combined endpoint at 12-month follow-up in patients with MI+COPD depending on the type of EIS

Характеристика терминальных узлов дерева решений

Таблица 1

Characteristics of the terminal nodes of the decision tree

Table 1

№ терминального узла	Характеристика терминального узла	Число больных ИМ+ХОБЛ		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	С развитием ККТ		
6	Фенотипы 2-4 (некротически-воспалительный, гипоксически-воспалительный, без СЭИ), наличие осложнений, степень бронхообструкции 3-4	16	13	81,2	236,5
1	Фенотип 1 (полимаркерно-ретенционный)	72	37	51,4	149,6
5	Фенотипы 2-4 (некротически-воспалительный, гипоксически-воспалительный, без СЭИ), наличие осложнений, степень бронхообструкции 1-2	45	17	37,8	110,0
4	Фенотипы 2-4 (некротически-воспалительный, гипоксически-воспалительный, без СЭИ), отсутствие осложнений	62	0	0	0

несенным ИМ обуславливает поиск достоверных предикторов жизнеугрожающих ишемических событий. Так, по данным Барабаш О.Л. с соавт. (2017), на развитие повторного ИМ оказывают влияние возраст, наличие мультифокального атеросклероза, низкий уровень образования и социальной обеспеченности [8]. По данным Митьковской Н.П. с соавт. (2015) вероятность развития неблагоприятного исхода (повторного ИМ либо смерти) в течение года после перенесенного крупноочагового ИМ существенно возрастает при наличии артериальной гипертензии, повышенной концентрации триглицеридов в сыворотке крови, многососудистого поражения коронарных артерий, больших значений конечного систолического размера левого желудочка, депрессивных проявлений [9].

В работе Новиковой Р.А. с соавт. (2017) убедительными факторами риска развития повторного ИМ стали артериальная гипертензия, сахарный диабет и низкая комплаентность пациентов [10].

Коморбидность является фактором, усугубляющим течение патологических процессов и ухудшающим прогноз. Так, в работе Шишкиной Е.А. (2020) высокая коморбидность (индекс Чарлсона > 4) явилась значимым предиктором годовой летальности у больных ИМ молодого и среднего возраста [1]. Поэтому выявление рискообразующих факторов повторных ишемических событий и летального исхода у больных с кардиореспираторной коморбидностью, в частности ИМ+ХОБЛ, чрезвычайно важны.

В ряде работ анализируется наличие эндотоксикоза у больных с сердечно-сосудистой патологией. Так, Воронцова Н.Л. с соавт. (2011) оценивали наличие эндогенной интоксикации у больных ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию. Было констатировано, что в результате длительной ишемии происходит разбалансировка процессов перекисного окисления и антиоксидантной защиты с накоплением эндотоксинов [15]. Афанасьева А.Н. с соавт. (2007) выявили стойкое повышение уровней молекул средней массы и ряда лейкоцитарных индексов у больных ИМ на стационарном этапе [16]. Однако работы, в которых маркеры эндогенной интоксикации вошли бы в прогностические алгоритмы, единичны. В упомянутом выше исследовании Шишкиной Е.А. с соавт. (2020) значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса $\geq 4,52$ явилось предиктором летальности у больных, перенесших ИМ. Другими рискообразующими факторами в данной работе стали низкая фракция выброса левого желудочка, наличие острой сердечной недостаточности II класса и выше по классификации Killip, тахикардия, наличие кардиогенного шока, перенесенный ранее ИМ, митральная регургитация, уровень гемоглобина < 130 г/л.

По результатам проведенного нами исследования, полимаркерно-ретенционный тип синдрома эндогенной интоксикации, наличие осложнений в остром периоде инфаркта и выраженная бронхообструкции (3-4 степень) стали предикторами развития жизнеугрожающих сосудистых событий

(повторный инфаркт миокарда и инсульт), а также летальных исходов в течение 12 месяцев после выписки из стационара.

Заключение. Прогнозирование долгосрочных исходов инфаркта миокарда у больных с кардиореспираторной коморбидностью является актуальной проблемой. Построенное дерево решений позволяет без увеличения экономических затрат стратифицировать пациентов с высоким риском развития данных событий в течение первого года наблюдения, что, в свою очередь, способствует оптимизации лечения и вторичной профилактики у данной категории больных.

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. Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Черемных А.Б. Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, вып. 5. – С.24–29. [Shishkina EA, Hlynova OV, Cheremnyh AB. Prognozirovanie postgospital'noj letal'nosti u bol'nyh infarktom miokarda molodogo i srednego vozrasta [Prediction of posthospital mortality in young and middle-aged myocardial infarction patients]. Doktor. Ru [Doktor.Ru]. 2020; 19 (5): 24–29. (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29
2. Shah NS, Huffman MD, Ning H, Lloyd-Jones DM. Trends in myocardial infarction secondary prevention: The National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES), 1999–2012. J Am Heart Assoc. 2015; 4 (4): pii:e001709.
3. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in postmyocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of longterm perspective. Eur Heart J. 2015; 36 (19): 1163–70.
4. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Инфаркт миокарда // Colloquium-Journal. – 2020. – Т.31, вып. 1(83). – С. 56-61. [Zhurov DV, Parfenteva MA, Semenova YuV. Infarkt miokarda [Myocardial infarction]. Colloquium-Journal. 2020; 31.1(83): 56-61. (In Russ.)]. DOI: 10.24412/2520-2480-2020-3183-55-60
5. Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Мирзаев С.Г., и др. Хроническая обструктивная болезнь легких у больных ишемической болезнью сердца ухудшает отдаленный прогноз после чрескожных коронарных вмешательств // Кардиология. – 2021. – Т. 61, вып. 11. – С.24–32. [Zafiraki VK, Kosmacheva ED, Mirzaev SG, i dr. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih u bol'nyh ishemicheskoy bolezni'yu serdca uhdshaet ot dalennyj prognoz posle chreskoznyh koronarnykh

- vmeshatel'stv [Chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary heart disease worsens long-term prognosis after percutaneous coronary interventions]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2021; 61 (11): 24–32. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1820
6. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королёва М.Е., Самолук М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, вып. 1. – С.16-47. [Grigor'eva NY, Majorova MV, Korolyova ME, Samolyuk MO. Osobennosti formirovaniya i razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih [Peculiarities of formation and development of cardiovascular diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Archive]. 2019; 91 (1): 16–47. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027
 7. Полунина О.С., Уклистая Т.А., Полунина Е.А. Распространенность коморбидного сочетания хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии по данным ретроспективного анализа // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, вып. 2. – С.90–96. [Polunina OS, Uklistaya TA, Polunina EA. Rasprostranennost' komorbidnogo sochetaniya hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih i serdechno-sosudistoj patologii po dannym retrospektivnogo analiza [Prevalence of comorbid combination of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular pathology according to retrospective analysis]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan Medical Journal]. 2018; 13 (2): 90–96. (In Russ.).
 8. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т. 16, вып. 1. – С.10-50. [Barbarash OL, Sedyh DY, Gorbunova EV. Osnovnyye faktory, opredelyayushchie risk razvitiya povtornogo infarkta miokarda [The main factors determining the risk of recurrent myocardial infarction]. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej* [The Heart: A Journal for Practitioners]. 2017; 16 (1): 10-50. (In Russ.)] DOI: 10.18087/rhj.2017.1.2280
 9. Митьковская Н.П., Пинчук А.Ф., Павлович Т.П., и др. Прогнозирование неблагоприятных исходов у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом // Кардиология в Беларуси. – 2015. – Т. 5, вып. 42. – С. 44-50. [Mitkovskaya NP, Pinchuk AF, Pavlovitch TP, et al. Prognozirovanie neblagopriyatnyh iskhodov u pacientov s postinfarktym kardiosklerozom [Prediction of adverse outcomes in patients with postinfarction cardiosclerosis]. *Kardiologiya v Belarusi* [Cardiology in Belarus]. 2015; 5 (42): 44-50. (In Russ.)] eLIBRARY ID: 25134637
 10. Новикова Р.А., Алексейчик С.Е., Гончарик Т.А., и др. Повторный инфаркт миокарда, причины его развития, трудности диагностики и профилактика // Экстренная медицина. – 2017. – Т. 6, вып. 2. – С. 229-234. [Novikova RA, Alekseychik SE, Goncharik TA, et al. Povtornyj infarkt miokarda, prichiny ego razvitiya, trudnosti diagnostiki i profilaktika [Recurrent myocardial infarction, causes of its development, diagnostic difficulties and prevention]. *Ekstrennaya medicina* [Emergency Medicine]. 2017; 6 (2): 229-234. (In Russ.)] eLIBRARY ID: 29120607
 11. Золотавина М.Л., Пашина Е.В. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации // Наука и мир. – 2014. – Т. 11, вып. 15. С.38-41. [Zolotavina ML, Pashina EV. Sovremennye metodologicheskie problemy ocenki endogennoj intoksikacii [Modern problems of science and education]. *Nauka i mir* [Science and World]. 2014; 11 (15): 38-41. (In Russ.)].
 12. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. [Pashina EV, Zolotavina ML. Kompleks biohimicheskikh pokazatelej v ocenke formirovaniya stadij endogennoj intoksikacii v kletke [Complex of biochemical indices in the assessment of the formation of stages of endogenous intoxication in a cell]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2019; 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29437> (data obrashcheniya: 09.12.2021). (In Russ.)].
 13. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. – 2018. [Chetvertoe universal'noe opredelenie infarkta miokarda [The fourth universal definition of myocardial infarction]. 2018. (In Russ.)]. URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/3259/2531>
 14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2022; 177 p. URL: [GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf](https://gold-report-2022-v1.1-22Nov2021-WMV.pdf)
 15. Воронцова Н.Л., Богданов М.В., Головкин А.С., Григорьев Е.В. Эндогенная интоксикация у больных ИБС до и после коронарного шунтирования. Эффективная терапия. – 2011. – Т. 17, вып. 4. – С. 68-74. [Vorontsova NL, Bogdanov MV, Golovkin AS, Grigoriev EV. Endogennaya intoksikaciya u bol'nyh IBS do i posle koronarnogo shuntirovaniya [Endogenous intoxication in CHD patients before and after coronary bypass grafting]. *Efferentnaya terapiya* [Efferent Therapy]. 2011; 17 (4): 68-74. (In Russ.)].
 16. Афанасьева А.Н., Демьянов С.В., Репин А.Н., и др. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2007. – Т. 12, вып. 3. – С. 36-40. [Afanasyeva AN, Demyanov SV, Repin AN, et al. Laboratornaya ocenka endogennoj intoksikacii u bol'nyh infarktom miokarda [Laboratory evaluation of endogenous intoxication in patients with myocardial infarction]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2007; 12 (3): 36-40. (In Russ.)].

РОЛЬ ЛЕПТИНА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

ТОПОЛЯНСКАЯ СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4131-8432; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2; врач-терапевт ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: sshekhshina@yandex.ru

МАМЧИЧ ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3331-4033; студент ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, e-mail: dasha.mamchich@gmail.com

ЕЛИСЕЕВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-6921-0589; врач-гериатр ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: eliseet@yandex.ru

ВАКУЛЕНКО ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-4139-5075; зав. 6 гериатрическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: onv.62@mail.ru

РАЧИНА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3329-7846; докт. мед. наук., зав. кафедрой госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru

ДВОРЕЦКИЙ ЛЕОНИД ИВАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3186-0102; докт. мед. наук., профессор кафедры госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2; e-mail: dvoretski@mail.ru

ЛЫТКИНА КАРИНЭ АРНОЛЬДОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9647-7492; канд. мед. наук, заместитель главного врача по терапии ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: lytkina.k@mail.ru

МЕЛКОНЯН ГЕОРГИЙ ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4021-5044; докт. мед. наук., главный врач ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: gvz3@zdrav.mos.ru

Реферат. Введение. Лептин - это адипокин, синтезируемый жировой тканью. Это вещество участвует в развитии некоторых, связанных с возрастом, патологических состояний. **Цель.** Определение концентрации лептина и анализ взаимосвязей этого адипокина с рядом патологических состояний у больных старческого возраста и долгожителей. **Материалы и методы.** Данная работа представляла собой одномоментное исследование. В исследование было включено 110 больных старческого возраста и долгожителей; 90 пациентов страдали ишемической болезнью сердца и составили основную группу, 20 без ишемической болезни сердца – группу контроля. Средний возраст включенных в исследование больных 88,5±4,5 лет. Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Нормальные значения лептина для женщин 2,6-11,1 нг/мл, для мужчин – 2,0-5,6 нг/мл. **Результаты и обсуждение.** Повышенное содержание лептина найдено у 58,2% больных, низкое – у 16,4%, нормальное – у 25,4% пациентов. У больных ишемической болезнью сердца средняя концентрация лептина достигала 16,7 нг/мл, в группе пациентов без ишемической болезни сердца – 15,3 нг/мл (p=0,6). У больных с хронической сердечной недостаточностью вероятность обнаружения низкой концентрации лептина повышалась в 3,2 раза, по сравнению с соответствующими показателями у больных без хронической сердечной недостаточности (ОШ=3,2; 95% ДИ=1,1-9,9; p=0,03). У больных с ожирением средние показатели лептина составляли 28,5 нг/мл, тогда как у лиц без ожирения – 12,2 нг/мл (p=0,00002). Обнаружена высокодостоверная корреляция между содержанием лептина и индексом массы тела больных (p<0,00001), а также содержанием жировой ткани (p=0,00001). У больных сахарным диабетом наблюдались более высокие значения лептина (26,3 нг/мл по сравнению с 13,5 нг/мл в группе пациентов без диабета; p=0,0003). В группе пациентов с низкой концентрацией лептина отмечены более низкие показатели минеральной плотности костной ткани (p=0,0003). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о большой распространенности патологии лептина у больных старческого возраста и долгожителей, как с ишемической болезнью сердца, так и без нее. Более высокие уровни лептина ассоциируются с различными метаболическими нарушениями. Низкое содержание лептина характерно для пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: лептин, жировая ткань, ожирение, ишемическая болезнь сердца, старческий возраст, долгожители.

Для ссылки: Тополянская С.В., Мамчич Д.С., Елисеева Т.А. и др. Роль лептина при различной возраст-ассоциированной патологии в старческом возрасте и у долгожителей // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.56-63. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).56-63.

THE ROLE OF LEPTIN IN VARIOUS AGE-ASSOCIATED PATHOLOGIES IN OLD AGE AND IN LONG-LIVERS

TOPOLYANSKAYA SVETLANA V., ORCID ID: 0000-0002-4131-8432; C. Med. Sci., associate professor, Department of Advanced Internal Medicine N2, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; general practitioner of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: sshekhshina@yandex.ru

MAMCHICH DARYA S., ORCID ID: 0000-0003-3331-4033; student, First Moscow State Medical University,

Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: dasha.mamchich@gmail.com

ELISEEVA TATYANA A., ORCID ID: 0000-0002-6921-0589; geriatrician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: eliseet@yandex.ru

VAKULENKO OLGA N., ORCID ID: 0000-0002-4139-5075; The head of 6 geriatric department of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: onv.62@mail.ru

RATCHINA SVETLANA A., ORCID ID: 0000-0002-3329-7846; D. Med. Sci., Professor, The head of Department of Advanced Internal Medicine N2, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru

DVORETSKI LEONID I., ORCID ID: 0000-0003-3186-0102; D. Med. Sci., Professor, Professor of Department of Advanced Internal Medicine, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: dvoretski@mail.ru

LYTKINA KARINA A., ORCID ID: 0000-0001-9647-7492; C. Med. Sci., Deputy Chief Physician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: lytkina.k@mail.ru

MELKONYAN GEORGI G., ORCID ID: 0000-0002-4021-5044; D. Med. Sci., Chief Physician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: gv3@zdrav.mos.ru

Abstract. Introduction. Leptin is an adipokine synthesized by adipose tissue. This substance is involved in the development of some age-related pathological conditions. **Aim.** Determination of leptin concentration and analysis of the relationship of this adipokine with obesity and other pathological conditions in elderly patients and centenarians.

Material and methods. This work was a cross-sectional study. 110 very elderly patients and centenarians were enrolled in the study: 90 with coronary artery disease – in the study group, 20 without coronary artery disease – in the control group. The mean age of study patient was 88.5±4.5 years. The serum leptin concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Normal leptin values for women were 2.6-11.1 ng/ml, for men – 2.0-5.6 ng/ml.

Results and discussion. Elevated leptin levels were found in 58.2% of patients, decreased – in 16.4%, normal – in 25.4%. In patients with coronary artery disease the mean concentration of leptin reached 16.7 ng/ml, in patients without coronary artery disease – 15.3 ng/ml (p=0.6). In patients with chronic heart failure the probability of detecting low leptin levels increased by 3.2 times, compared with patients without heart failure (OR=3.2; 95% CI=1.1-9.9; p=0.03). In patients with obesity the mean leptin level was 28.5 ng/ml, while in patients without obesity – 12.2 ng/ml (p=0.00002). The significant correlation was found between the leptin concentration and body mass index (p<0.000001), as well as fat mass (p=0.000001). Higher leptin levels were observed in patients with diabetes mellitus (26.3 ng/ml vs 13.5 ng/ml in patients without diabetes mellitus, p=0.0003). In patients with low leptin concentration lower bone mineral density was registered (p=0.0003). **Conclusion.** The study results suggest frequent leptin pathology in very elderly patients and centenarians, both with and without coronary artery disease. Higher leptin levels are associated with various metabolic disorders. Lower leptin levels are typical for patients with chronic heart failure.

Keywords: leptin, fat, obesity, coronary artery disease, old age, centenarians.

For reference: Topolyanskaya SV, Mamchich DS, Eliseeva TA, et al. The role of leptin in various age-associated pathologies in old age and in long-livers. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 56-63.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).56-63.

Введение. За последние десятилетия в большинстве стран мира отмечено постарение населения. Известно, что у лиц старческого возраста не только увеличивается число различных хронических заболеваний, но и меняется течение ряда патологических процессов. Так, у больных старческого возраста с избыточной массой тела отмечаются более высокая продолжительность жизни и более благоприятный прогноз, чем у лиц молодого и среднего возраста, страдающих ожирением («парадокс ожирения») [1].

Известно, что по мере старения постепенно увеличивается общее содержание жировой ткани в организме, отчасти в связи с уменьшением мышечной массы, что получило название «саркопеническое ожирение». В целом при одной и той же массе тела у лиц пожилого и старческого возраста содержание жира выше, чем у молодых. Жировая ткань в организме пожилых людей возрастает за счет снижения физической активности, уменьшения уровня и активности половых гормонов, а также гормона роста, и других факторов. Наряду с этим жировая ткань в пожилом возрасте перераспределяется: у таких больных, по сравнению с молодыми, больше повышается содержание внутримышечного, интраабдоминального и внутривисцерального жира, чем подкожного [2, 3].

Накопление жировой ткани в организме лиц пожилого возраста сопровождается не только хорошо известными негативными влияниями, но и рядом так называемых защитных, протективных воздействий. Так, позитивный эффект жира и повышенного индекса массы тела включает в себя более значительный метаболический резерв, протективные эффекты ряда цитокинов, синтезируемых жировой тканью, сниженную активность симпатической нервной системы и более низкие уровни циркулирующих натрийуретических пептидов [1].

Жировая ткань обладает способностью секретировать целый ряд различных биологически активных веществ – так называемых адипокинов. Такие адипокины, как лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6, обладают различными паракринными и эндокринными влияниями; поэтому их дисрегуляция способствует развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности. Лептин представляет собой адипокин, синтезируемый жировой тканью; это вещество играет ключевую роль в гомеостазе энергии и в регуляции массы тела [4]. Лептин участвует в развитии некоторых, связанных с возрастом, патологических состояний, в частности, метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета и атеросклероза [5].

Предполагается, что в недалеком будущем лица с избыточным содержанием жировой ткани в организме составят значительную часть популяции, достаточно важно поэтому изучить роль лептина при различных патологических состояниях. Помимо этого, ожидается существенное постарение населения всех стран мира, что будет способствовать, в свою очередь, накоплению в популяции лиц с патологией сердечно-сосудистой системы. Учитывая как демографические тенденции, так и высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них в старшей возрастной группе, достаточно актуально изучение различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (прежде всего, гиперлептинемии) в популяции лиц старческого возраста и у долгожителей.

Цель исследования - определение концентрации лептина и анализ взаимосвязей этого адипокина с ожирением и рядом других патологических состояний у больных старческого возраста и долгожителей.

Материал и методы. Данная работа представляла собой одномоментное («cross-sectional», поперечное) исследование, в ходе которого не было предусмотрено какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику. Настоящее исследование было проведено на базе Госпиталя для ветеранов войн №3 (Москва). В данную работу было включено 110 больных старше 75 лет. 90 пациентов страдали ишемической болезнью сердца (стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК)) и вошли в основную группу, 20 человек без клинических проявлений ИБС – в контрольную группу.

Для оценки состояния больных использовали стандартные клинические методы обследования лиц, страдающих ИБС и гипертонической болезнью. Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. По данным лаборатории, нормальные значения лептина для женщин составили 2,6-11,1 нг/мл, для мужчин – 2,0-5,6 нг/мл. Определяли также содержание фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови посредством иммуноферментного анализа; нормальные показатели данного цитокина были менее 8,1 пг/мл. Кроме того, измеряли электрохемилюминесцентным методом уровень beta-Cross Laps (продуктов деградации коллагена I типа); нормальные показатели beta-Cross Laps составляли менее 1,008 нг/мл.

Содержание жировой ткани в организме оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE) с помощью программы «Body composition». При обследовании определяли абсолютное (в граммах) и относительное (в процентах) содержание жировой ткани, как в организме пациента в целом, так и в отдельных частях тела (в туловище, верхних и нижних конечностях). Кроме того, определяли массу тела и рост пациентов и по формуле $\text{Вес(кг)}/\text{Рост(м)}^2$ рассчитывали Индекс Массы Тела (ИМТ). Нормальными показателями считали

ИМТ от 18,5 до 24,9; к избыточной относили массу тела при ИМТ от 25 до 29,9. Диагноз ожирения устанавливали при ИМТ ≥ 30 кг/м²: 1 степени – при ИМТ 30,0-34,9 кг/м², 2 степени – 35,0-39,9 кг/м², 3 степени – при ИМТ ≥ 40 кг/м².

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными и российскими этическими стандартами, а также в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Данная работа, как часть большого научного проекта, была одобрена 14.06.2017 г. Независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (постановление № 05-2017). От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica 13.0. Для представления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). Выборки на принадлежность к нормальному распределению проверяли путем применения критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В том случае, если распределение не соответствовало критериям нормальности, для сравнительного анализа использовали методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера). Наряду с этим анализировали зависимость между различными показателями посредством корреляционного анализа; рассчитывали критерий корреляции Спирмена. Вероятность повышения или снижения концентрации лептина оценивали с помощью Отношения шансов; полученные значения представляли с соответствующими двусторонними 95% доверительными интервалами.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст включенных в исследование больных достигал 88,5±4,5 лет, варьируя от 75 до 98 лет. Почти половина пациентов (48,2%) была в возрасте 90 лет и старше, лиц в возрасте от 75 до 80 лет было всего 5,4%. Большинство больных (66,3%) составляли женщины; на долю мужчин приходилась треть (33,7%). Сравнительная характеристика больных ИБС и без ИБС представлена в таблице 1. Все включенные в исследование больные были с признаками старческой астении.

Повышенный уровень лептина в сыворотке крови обнаружен у 64 (58,2%) больных, сниженный – у 18 (16,4%), нормальный – у 28 (25,4%) пациентов старческого возраста и долгожителей. Среднее содержание лептина составило 16,5 нг/мл (от 0,49 до 100 нг/мл); медиана показателя равнялась 12,2 нг/мл. Повышение концентрации лептина обнаружено у 67,1% женщин и у 40,5% мужчин ($p=0,007$). Средний по группе уровень лептина у женщин был в 2,6 раза выше, чем у мужчин – 22,7 и 8,7 нг/мл, соответственно ($p=0,0002$).

Сравнительная характеристика больных с ИБС и без ИБС

Comparative characteristics of patients with CAD and without CAD

Показатель	Больные ИБС (n=90)	Больные без ИБС (n=20)	p
Возраст, лет	88,3±4,6	89,4±4,4	0,32
Женщины (n,%)	60 (66,3%)	13 (65%)	0,89
Мужчины (n,%)	30 (33,7%)	7 (35%)	
Инфаркт миокарда (n,%)	31 (34,4%)	0	0,0006
ХСН* (n,%)	53 (58,9%)	0	<0,00001
Фибрилляция предсердий (n,%)	51 (56,7%)	3 (15%)	0,0006
ОНМК** (n,%)	16 (17,9%)	2 (10%)	0,3
Сахарный диабет (n,%)	18 (20%)	7 (35%)	0,12
Гиперурикемия (n,%)	48 (53,6%)	2 (11,7%)	0,001
Ожирение (n,%)	41 (45,7%)	5 (26,3%)	0,1
Гипертоническая болезнь (n,%)	90 (100%)	20 (100%)	нд

Примечание: ХСН* - хроническая сердечная недостаточность, ОНМК** - острое нарушение мозгового кровообращения

У пациентов в возрасте 75-80 лет средняя по группе концентрация лептина достигала 41,3 нг/мл, тогда как у долгожителей – 15,5 нг/мл, ($p=0,003$). Средний возраст больных с повышенным содержанием лептина составил 87,7±4,7 лет, с нормальным его содержанием – 89,5±4,1 лет ($p=0,04$). В процессе корреляционного анализа обнаружена слабая, но достоверная, обратная корреляция между уровнем лептина и возрастом больных ($r=-0,21$; $p=0,02$).

У больных ИБС средняя концентрация лептина достигала 16,7 нг/мл, тогда как в группе пациентов без ИБС средние значения данного адипокина составляли 15,3 нг/мл ($p=0,6$). Среди мужчин с ИБС содержание лептина достигало в среднем по группе 10,1 нг/мл, в то время как при отсутствии ИБС – 2,7 нг/мл ($p=0,01$). У женщин же концентрация лептина при ИБС и при отсутствии этого заболевания была идентична (22,8 и 22,1 нг/мл, $p=0,91$). В изученной группе больных отмечена взаимосвязь между хронической сердечной недостаточностью и низким уровнем лептина. Вероятность обнаружения низких показателей лептина у больных с клинически значимой сердечной недостаточностью повышалась в 3,2 раза, по сравнению с соответствующими показателями у больных без ХСН (Отношение шансов (ОШ)=3,2; 95% доверительный интервал (ДИ)=1,1-9,9; $p=0,03$). Медиана концентрации лептина в группе сердечной недостаточности составила 10,3 нг/мл, а у больных без ХСН – 13,7 нг/мл. Достоверных различий по содержанию лептина в группах больных, перенесших инфаркт миокарда и без данного осложнения не обнаружено ($p=0,89$). Также не обнаружено различий по концентрации лептина у пациентов с фибрилляцией предсердий и без данного нарушения ритма ($p=0,99$).

Среди больных, страдавших сахарным диабетом, средние значения лептина в сыворотке крови составляли 26,3 нг/мл, в то время как у пациентов без нарушений углеводного обмена – 13,5 нг/мл ($p=0,0003$). Медиана данного показателя в группе сахарного диабета составила 23,0 нг/мл, а у боль-

ных без диабета – 8,3 нг/мл. В изученной группе больных отмечена взаимосвязь между сахарным диабетом и высоким уровнем лептина. Вероятность обнаружения повышенной концентрации лептина у больных сахарным диабетом повышалась в 3,7 раза, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без сахарного диабета (ОШ=3,7; 95% ДИ=1,3-10,8; $p=0,009$). При корреляционном анализе найдена высоко достоверная прямая взаимосвязь между содержанием лептина и глюкозы в сыворотке крови ($r=0,37$; $p=0,0003$).

При повышенном уровне лептина средние значения индекса массы тела достигали 31,2±5,0 кг/м², при нормальном – 26,9±3,4 кг/м², при низком – 25,1±3,8 кг/м² ($p=0,00003$ – для различий между первой и третьей группой; $p=0,001$ – между второй и третьей группой). При корреляционном анализе обнаружена выраженная взаимосвязь между содержанием лептина и значениями индекса массы тела ($r=0,57$; $p<0,000001$) (Рисунок 1).

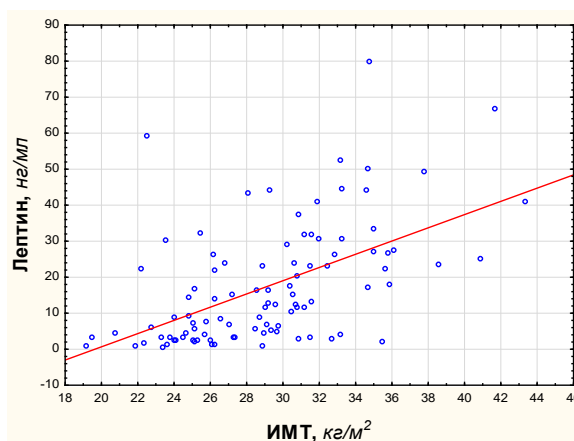


Рис. 1. Корреляция между индексом массы тела и лептином

Fig. 1. Correlation between body mass index and leptin

У больных с ожирением средние показатели лептина составляли 28,5 нг/мл, тогда как у лиц без ожирения – 12,2 нг/мл ($p=0,00002$). При проведении анализа ANOVA наличие ожирения ($p=0,004$) и пол ($p=0,0005$) оказались наиболее значимыми предикторами повышения уровня лептина.

При анализе композиционного состава тела обнаружена достоверная прямая корреляция между концентрацией лептина в сыворотке крови и содержанием жировой ткани (как в граммах, так и в про-

центах) (Таблица 2). Сравнительная характеристика показателей композиционного состава тела при повышенном, нормальном и низком уровне лептина отражена в Таблице 3. Как свидетельствуют представленные ниже данные, у больных с повышенной концентрацией лептина в сыворотке крови обнаружено достоверно большее содержание жировой ткани в целом, а также жировой ткани в туловище и конечностях, по сравнению с пациентами, имеющими низкий уровень лептина.

Корреляции между лептином и показателями жировой ткани

Таблица 2

Table 2

Correlations between leptin and fat tissue parameters

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общее содержание жировой ткани, гр.	0,66	0,00007
Общее содержание жировой ткани, %	0,77	0,000001
Жировая ткань в туловище, гр.	0,64	0,0001
Жировая ткань в туловище, %	0,70	0,00001
Жировая ткань в верхних конечностях, гр.	0,49	0,005
Жировая ткань в верхних конечностях, %	0,62	0,0002
Жировая ткань в нижних конечностях, гр.	0,51	0,004
Жировая ткань в нижних конечностях, %	0,67	0,00004
Жир туловища/общее содержание жира	0,23	0,22
Жир нижних конечностей/общее содержание жира	-0,27	0,15
Жир конечностей/жир туловища	-0,22	0,25

Сравнительная характеристика показателей жировой ткани у больных с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина

Таблица 3

Table 3

Comparative characteristics fat tissue parameters in patients with increased, normal and decreased leptin levels

Показатели	Больные с повышенным лептином (n=64)	Больные с нормальным лептином (n=28)	Больные с низким лептином (n=18)	p
Общее содержание жировой ткани, гр. (среднее+СО)	28252 (+6285)	21171 (+5974)	13892(+3591)	0,0009*
Общее содержание жировой ткани, % (среднее+СО)	39,8 (+5,7)	31,5 (+6,0)	34,0 (+6,5)	0,0007*
Жировая ткань в туловище, гр. (среднее+СО)	16882 (+4172)	12563 (+4400)	7072 (+1991)	0,0005*
Жировая ткань в туловище, % (среднее+СО)	42,2 (+5,9)	33,9 (+7,4)	24,3 (+6,6)	0,001*
Жировая ткань в верхних конечностях, гр.(среднее+СО)	2231 (+940)	1779 (+827)	1175 (+661)	0,06*
Жировая ткань в верхних конечностях, % (среднее+СО)	36,1 (+6,7)	28,2 (+9,8)	20,2(+10,7)	0,01*
Жировая ткань в нижних конечностях, гр.(среднее+СО)	8281 (+2795)	5589 (+2488)	5122 (+1363)	0,02*
Жировая ткань в нижних конечностях, % (среднее+СО)**	39,4 (+7,8)	30,6 (+6,2)	26,6 (+6,7)	0,01*

Примечание: *- Для различий между больными с повышенной и низкой концентрацией лептина

** - Среднее значение+Стандартное отклонение

У больных с повышенным уровнем лептина наблюдались более высокие показатели общего холестерина ($p=0,06$), триглицеридов ($p=0,03$) и холестерина липопротеинов низкой плотности ($p=0,04$), по сравнению с пациентами, имевшими низкую концентрацию данного адипокина (Рисунок 2). При корреляционном анализе обнаружены достоверные прямые корреляции между содержанием лептина и триглицеридов ($r=0,32$; $p=0,003$), а также общего холестерина в сыворотке крови ($r=0,23$; $p=0,02$).

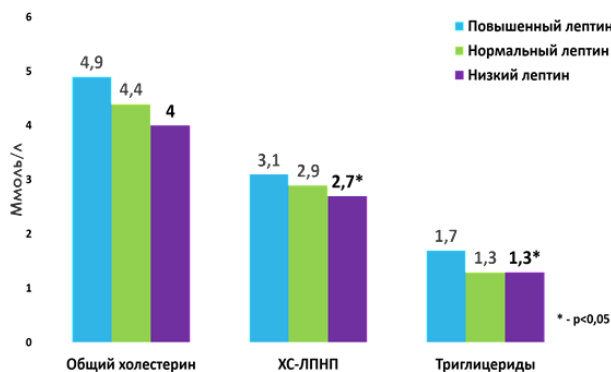


Рис. 2. Показатели липидного состава крови у больных с повышенным, нормальным и низким уровнем лептина

Fig. 2. Lipid profile in patients with increased, normal and decreased leptin index and leptin

Среди больных с высоким, нормальным и низким содержанием лептина выявлены различия по уровню гемоглобина, достигавшие степени статистической достоверности между пациентами с высоким и низким содержанием лептина. У больных с повышенной концентрацией лептина в сыворотке крови среднее значение гемоглобина составило $126,9 \pm 18,3$ г/л, с нормальной – $118,6 \pm 21,9$ г/л, тогда как при низком лептине – $112,2 \pm 21,7$ г/л ($p=0,03$ – для различий между первой и третьей группой). При корреляционном анализе обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнями лептина и гемоглобина ($r=0,28$; $p=0,005$).

У пациентов с низкой концентрацией лептина зарегистрированы более низкие показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (Таблица 4). Наряду с этим установлена достоверная обратная корреляция между уровнем лептина и концентрацией в сыворотке крови продуктов деградации коллагена 1 типа – β -Cross Laps ($r=-0,3$; $p=0,04$). Средняя концентрация β -Cross Laps в группе больных с повышенным и нормальным содержанием лептина составляла $0,5$ нг/мл, а в группе с низким лептином – $0,7$ нг/мл ($p < 0,00001$).

В изученной группе больных отмечена достоверная обратная корреляция между уровнем лептина и содержанием в сыворотке крови такого провоспалительного цитокина, как фактор некроза опухоли-альфа ($r=-0,24$; $p=0,02$). В группе больных с повышенным уровнем фактора некроза опухоли-альфа содержание лептина в среднем состави-

ло $13,2$ нг/мл, а у пациентов с нормальной концентрацией данного цитокина – $18,7$ нг/мл ($p=0,05$).

Полученные нами результаты свидетельствуют о значительной распространенности нарушений такого адипокина, как лептин, у лиц старческого возраста и долгожителей, как страдающих ИБС, так и без данной патологии. В нашем исследовании, включавшем в себя лиц и с ожирением, и с нормальной массой тела, доля больных с гиперлептинемией достигала 58%. Согласно результатам других исследований, уровень лептина с возрастом повышается [2, 3, 6]. Наше исследование отличается от большинства других, прежде всего, основными характеристиками изучаемой группы пациентов. Их особенностями были, в первую очередь, преклонный возраст (в среднем 88 лет) и множество сопутствующих патологических состояний. Выраженная распространенность гиперлептинемии в наших наблюдениях может объясняться отчасти наличием у всех больных старческой астении. Так, в исследовании Lana A. и соавторов было показано, что старческая астения позитивно коррелирует с уровнем лептина [7]. В нашей работе не было отмечено различий по содержанию лептина у больных ишемической болезнью сердца и у лиц без данной патологии, в отличие от ряда других исследований, продемонстрировавших ассоциацию между уровнем лептина, с одной стороны, и наличием ИБС – с другой [8].

Известно, что в старческом возрасте не только повышается уровень лептина, но и нарастает резистентность к нему, что приводит, в свою очередь, к возникновению нежелательных эффектов этого адипокина, усугубляя метаболические нарушения и вызывая развитие сахарного диабета 2 типа, а также патологическое распределение жира в организме и аномальное регулирование приема пищи. С возрастом физиологические эффекты лептина снижаются как в головном мозге, так и на периферии. Наряду с этим перераспределение жировой ткани в организме и увеличение доли жира с возрастом обуславливают повышение уровня циркулирующего лептина. Тем не менее, нарастающая с возрастом резистентность к лептину не преодолевается повышением его уровня. Резистентность к лептину стимулирует воспалительные процессы в жировой ткани за счет активации преадипоцитов и негативно влияет на когнитивные функции, сопровождается снижением его нейроэндокринной функции, развитием инсулинорезистентности, дисбалансом в регуляции энергии и нарушениями метаболизма липидов. В целом этот феномен дополнительно усугубляет метаболические нарушения в старческом возрасте [9].

Гендерные различия в концентрации лептина в крови, полученные в нашей работе, продемонстрированы и в других исследованиях. У женщин концентрация лептина существенно выше, чем у мужчин. Некоторые авторы полагают, что высокие уровни лептина у женщин могут объясняться более высоким содержанием у них жировой ткани; другие исследователи считают, что уровень лептина не

Сравнительная характеристика показателей МПКТ у больных с повышенным и нормальным лептином по сравнению с низким лептином

Comparative characteristics of bone mineral density in patients with increased and normal leptin in comparison with decreased leptin levels

Показатели МПКТ	Больные с повышенным и нормальным лептином (n=92)	Больные с низким лептином (n=18)	p
L2-L4, Т-критерий	-0,9 (+1,8)	-2,7 (+1,4)	0,004
L2-L4, МПКТ (мг/см ³)	1058 (+215)	880(+155)	0,005
Шейка левой бедренной кости, Т-критерий	-2,1 (+0,9)	-3,2 (+1,0)	0,0006
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	702 (+125)	569 (+149)	0,003
Проксимальный отдел левой бедренной кости, Т-критерий	-1,5 (+1,5)	-3,1 (+1,2)	0,002
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	820 (+172)	598 (+171)	0,0003
Шейка правой бедренной кости, Т-критерий	-2,0 (+1,0)	-3,2 (+0,8)	0,001
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	708 (+141)	573 (+134)	0,009
Проксимальный отдел правой бедренной кости, Т-критерий	-1,4 (+1,2)	-2,7 (+1,4)	0,007
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	810 (+170)	660 (+199)	0,02

полностью зависит от жировой ткани. Такие гендерные различия могут быть связаны со стимулирующей ролью эстрогенов и супрессорной ролью андрогенов на продукцию лептина [9, 10].

Выраженная ассоциация между уровнем лептина, а также индексом массы тела и содержанием жировой ткани в организме, обнаруженная в нашем исследовании, подтверждается данными других авторов. Позитивную корреляцию между жировой тканью и концентрацией лептина в сыворотке связывают, главным образом, с повышенным высвобождением лептина жировыми клетками. Предполагают, что уровень лептина может служить индикатором содержания жира в организме. Не случайно его уровень экспоненциально увеличивается по мере повышения содержания жира в организме [10-11].

Нами установлено снижение уровня лептина у больных с клинически значимой сердечной недостаточностью; подобное явление обнаружено и в других исследованиях [12]. По данным различных авторов, уровень лептина в сыворотке у больных сердечной недостаточностью может изменяться по-разному. Предполагают, что в более ранних стадиях развития хронической сердечной недостаточности уровень лептина может повышаться, а в терминальных стадиях, при развитии сердечной кахексии, – снижаться. Однако в нашем исследовании не было больных с признаками кахексии, несмотря на тяжелую сердечную недостаточность. Не исключено, что в более ранних стадиях ХСН сокращается преимущественно мышечная ткань с последующим уменьшением соотношения мышечная ткань/жировая ткань, что может определять повышенную продукцию лептина. Дальнейшая потеря массы тела у лиц в терминальной стадии заболевания приводит к дополнительному снижению массы тела и ассоциируется, по-видимому, со снижением уровня лептина [12].

В нашем исследовании у больных с низкой концентрацией лептина наблюдалась более низкая минеральная плотность костной ткани. Это явление может быть связано с многогранным эффектом лептина на метаболизм костной ткани. Показано, например, что лептин может по-разному воздействовать на костную ткань на уровне центральной нервной системы (ЦНС) и на периферии. Его действие на гипоталамические рецепторы повышает экспрессию фактора, ингибирующего остеобласты, что снижает, в свою очередь, способность остеобластов продуцировать матрикс. Второй механизм действия лептина на костную ткань заключается в стимулировании дифференцировки стромальных клеток костного мозга в остеобласты и ингибировании остеокластов [13, 14].

Наши данные подтвердили взаимосвязь повышенных уровней лептина с нарушениями углеводного обмена. В ряде других исследований также найдена ассоциация между гиперлептинемией, с одной стороны, и уровнем глюкозы и инсулинорезистентностью – с другой [15-17]. Однако в более масштабных исследованиях данная ассоциация была опосредована главным образом повышением массы тела [15].

Несмотря на клинически значимые результаты, полученные в настоящем исследовании, в данной работе имеется ряд ограничений. В отличие от большинства аналогичных исследований, включавших в себя более молодых пациентов, наше исследование выполнено с участием особой популяции больных – лиц очень преклонного возраста, страдавших не только сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и множественной полиморбидной патологией. Когнитивные особенности изучаемой группы больных не позволили в должной мере оценить влияние таких факторов, как особенности питания, способных повлиять на содержание лептина. К одному из ограничений нашего исследования

относится и его одномоментный, а не проспективный характер, в связи с чем нельзя было изучить динамику содержания лептина по мере дальнейшего старения больных.

Выводы. Результаты настоящего исследования позволяют говорить о частых патологических изменениях в содержании лептина у лиц старческого возраста и долгожителей. Более высокие уровни лептина ассоциируются с различными метаболическими нарушениями (ожирением, дислипидемией и сахарным диабетом). Низкое содержание лептина характерно для пациентов с хронической сердечной недостаточностью и связано с более низкими показателями минеральной плотности костной ткани. Целесообразно дальнейшее изучение содержания лептина у больных старческого возраста с участием большой выборки пациентов, а также проведение специальных исследований по изучению роли лептина в старении и прогрессировании ассоциированных с возрастом заболеваний.

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. Chapman IM. Obesity Paradox during Aging. *Interdiscipl Top Gerontol.* 2010; 37: 20-36. DOI: 10.1159/000319992
2. Isidori A, Strollo F, Morè M, et al. Leptin and Aging: Correlation with Endocrine Changes in Male and Female Healthy Adult Populations of Different Body Weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (5): 1954-1962. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6572
3. Pérez L, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol (Lond).* 2016; 594 (12): 3187-3207. DOI: 10.1113/jp271691
4. Dardeno T, Chou S, Moon H, et al. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2010; 31 (3): 377-393. DOI: 10.1016/j.yfrne.2010.06.002
5. Chen M-C, Hsu B-G, Lee C-J, Wang J-H. Hyperleptinaemia positively correlates with cardiometabolic syndrome in hypertensive patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016; 9 (12): 12959-12967.
6. Roszkowska-Gancarz M, Jonas M, Owczarz M, et al. Age-related changes of leptin and leptin receptor variants in healthy elderly and long-lived adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014; 15 (3): 365-371. DOI: 10.1111/ggi.12267
7. Lana A, Valdés-Bécares A, Buño A, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Serum Leptin Concentration is Associated with Incident Frailty in Older Adults. *Aging Dis.* 2017; 8 (2): 240. DOI: 10.14336/ad.2016.0819
8. Chai S, Sun F, Nie X, Wang J. Leptin and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2014; 233(1):3-10. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.069
9. Picard F, Carter S, Caron A, Richard D. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 829-844. DOI: 10.2147/cia.s36367
10. Al Maskari MY, Alnaqdy AA. Correlation between serum leptin levels, body mass index and obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2006; 6 (2): 27-31.
11. Njelekela M, Kuga S, Hiraoka J, et al. Determinants of hyperleptinaemia in an African population. *East Afr Med J.* 2004; 80 (4). DOI: 10.4314/eamj.v80i4.8641
12. Bottner A. Serum leptin levels in heart failure patients may be altered differently according to clinical stage. *Eur Heart J.* 2000; 21 (4): 334-335. DOI: 10.1053/euhj.1999.1979
13. New insights in bone metabolism in elderly female with osteoporosis-the role of leptin. [Accessed August 26, 2022]. <https://www.revistagalenus.ro/practica-medicala/new-insights-in-bone-metabolism-in-elderly-female-with-osteoporosis-the-role-of-leptin/>
14. Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role leptin in regulation bone metabolism. *Metabolism.* 2015; 64 (1): 105-113. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.021
15. Bandaru P, Shankar A. Association Between Plasma Leptin Levels and Diabetes Mellitus. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011; 9 (1): 19-23. DOI: 10.1089/met.2010.0037
16. Fischer S, Hanefeld M, Haffner S, et al. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol.* 2002; 39 (3): 105-110. DOI: 10.1007/s005920200027
17. Malecha-Jedraszka A, Burska A, Matyjaszek-Matuszek B, Donica H. Serum leptin concentration in patients with type 2 diabetes. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* 2015; 28 (4): 236-240. DOI: 10.1515/cipms-2015-0078

РОЛЬ СУБЪЕКТИВНЫХ И ОБЪЕКТИВНЫХ КРИТЕРИЕВ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В УСЛОВИЯХ УДАЛЕННОГО МОНИТОРИНГА

ШУБИНА КСЕНИЯ МИХАЙЛОВНА, ORCID: 0009-0001-2444-8251, врач-терапевт Научно-клинического центра № 2 Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Российская Федерация, 117593, г. Москва, Литовский бульвар, дом 1А, тел. 89162557548, ksu664@gmail.com

МИШЛАНОВ ВИТАЛИЙ ЮРЬЕВИЧ, ORCID: 0000-0002-8428-6020, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель группы «Электронная и мобильная медицина» Европейского респираторного общества, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, дом 26, тел. 89504677696, permmed@hotmail.com

НИКИТИН ИГОРЬ ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID: 0000-0003-1699-0881, докт. мед. наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 117593, г. Москва, Литовский бульвар, дом 1А, тел. 89161615727, igor.nikitin.64@mail.ru

БЕККЕР КСЕНИЯ НИКОЛАЕВНА, ORCID: 0000-0002-3023-4305, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, дом 26, тел. 89824694142, ksenya51@mail.ru

ЕМЕЛЬКИНА ВЕРОНИКА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID: 0009-0003-0934-9196, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, дом 26, тел. 89082497243, emelkina.ya97@yandex.ru

ШУБИН ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID: 0000-0003-2393-4685, докт. мед. наук, Заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 105077, г. Москва, 11-я Парковая ул., д. 32, корп. 4, ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ», тел. 89055003530, shubin-igor@mail.ru

Реферат. Введение. С целью удаленного динамического мониторинга состояния больных используются носимые или домашние электронные приборы с функцией передачи информации на расстоянии. **Цель исследования** – определение эффективности применения «новых» критериев оценки состояния здоровья больных бронхообструктивными заболеваниями с целью удаленного наблюдения. **Материалы и методы** – обследованы 28 больных бронхообструктивными заболеваниями, поступивших на стационарное лечение, у большинства из них выявлена сопутствующая, в основном кардиоваскулярная патология. Выполнено общеклиническое обследование и специальные методы исследования: интерактивный опрос с применением респираторного модуля программы «Электронная поликлиника», удаленное мониторирование витальных показателей с использованием смарт-часов и мобильного приложения для записи и передачи информации, функциональный тест 6-ти минутной ходьбы с одновременной фиксацией витальных показателей с помощью смарт-часов, опросник и шкала оценки удобства использования системы System usability scale. Статистическая обработка результатов проводилась с применением программного пакета Statistica 13.0. **Результаты** интерактивного опроса соответствовали выраженности одышки по шкалам Medical Research Council Dyspnea scale и Борга. Тест 6-ти минутной ходьбы показал значительное ограничение физической активности и увеличение ЧСС. Установлено ограничение фазы глубокого сна. Показатель С-реактивного протеина в крови составил в среднем $7,78 \pm 8,48$ мкг/л. Более 85% больных выразили готовность продолжить наблюдение. Результаты корреляционного анализа продемонстрировали прямую взаимосвязь оценки физической активности пациента с результатами теста 6-МХ, обратную взаимосвязь результата теста 6-ти минутной ходьбы с возрастом пациентов, выраженностью дыхательной недостаточности и концентрацией С-реактивного протеина. Продолжительность глубокого сна обратно взаимосвязана с величиной SpO₂. Наши исследования позволили сравнить полученные данные с результатами традиционных методов обследования больного, подтвердить положение о том, физическая активность пациента с бронхообструктивным заболеванием взаимосвязана с показателями функции внешнего дыхания, а также, что общая продолжительность сна больных ХОБЛ в основном состоит из поверхностного сна с уменьшением продолжительности глубокого сна. Выявлена обратная взаимосвязь продолжительности глубокого сна с концентрацией С-реактивного протеина и величиной SpO₂. Описанная система наблюдения позволяет своевременно корректировать схему лечения, снизить количество госпитализаций, риск обострения летального исхода. **Выводы** – дополнительный инструментальный контроль витальных параметров повышает эффективность системы длительного удаленного наблюдения больных бронхообструктивными заболеваниями, показатели отражают выраженность симптомов заболевания и степень нарушений показателей функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: бронхообструктивные заболевания, удаленный мониторинг, интерактивный опрос, смарт-часы, одышка, тест 6-минутной ходьбы, нарушение качества сна, СРП.

Для ссылки: Шубина К.М., Мишланов В.Ю., Никитин И.Г., и др. Роль субъективных и объективных критериев в оценке состояния больных бронхообструктивными заболеваниями в условиях удаленного мониторинга // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.64-71. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).64-71.

THE ROLE OF SUBJECTIVE AND OBJECTIVE CRITERIA IN THE ASSESSMENT OF THE STATE OF PATIENTS WITH BRONCHOBSTRUCTIVE DISEASES IN REMOTE MONITORING CONDITIONS

SHUBINA KSENIYA M., ORCID: 0009-0001-2444-8251, Internal medicine doctor of scientific and clinical centre № 2, Russian research center of surgery named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia, 117593, Lithuanian Boulevard, 1A, phone: 89162557548, e-mail: ksu664@gmail.com

MISHLANOV VITALIY J., ORCID: 0000-0002-8428-6020, D. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of RAS, Secretary of the Electronic and Mobile Medicine Group of the European Respiratory Society, the Head of Department of introduction into internal medicine № 1, E.A. Vagner Perm State Medical University, Russia, 614990, Perm, Petropavlovskaya str. 26, phone: 89504677696, e-mail: permmed@hotmail.com

NIKITIN IGOR G., ORCID: 0000-0003-1699-0881, D. Med. Sci., Professor, the Head of Department of Advanced Internal Medicine of Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117593, Moscow, Lithuanian Boulevard, 1A, phone: 89161615727, e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

BEKKER KSENIYA N., ORCID: 0000-0002-3023-4305, C. Med. Sci., associate professor of the Department of introduction into internal medicine No 1 of E.A. Vagner Perm State Medical University, Russia, 614990, Perm, st. Petropavlovskaya, 26, phone: 89824694142, e-mail: ksenya51@mail.ru

EMELKINA VERONIKA V., ORCID: 0009-0003-0934-9196, Postgraduate student of the Department of introduction into internal medicine No 1 of E.A. Vagner Perm State Medical University, Russia, 614990, Perm, st. Petropavlovskaya, 26, phone: 89082497243, e-mail: emelkina.ya97@yandex.ru

SHUBIN IGOR V., ORCID: 0000-0003-2393-4685, D. Med. Sci., Honored Doctor of the Russian Federation, professor of Department of Advanced Internal Medicine of Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 105077, Moscow, 11th Parkova St., 32, bldg. 4, phone: 89055003530, e-mail: shubin-igor@mail.ru

Abstract. Introduction. Wearable or home electronic devices with the function of transmitting information at a distance are used for the purpose of remote dynamic monitoring of the condition of patients. **Aim.** To determine the effectiveness of the use of "new" criteria for assessing the health status of patients with broncho-obstructive diseases in order to monitor remotely. **Material and methods.** 28 patients with broncho-obstructive diseases who were admitted for inpatient treatment were examined. Most of them had comorbidities, mainly cardiovascular pathology. A general clinical examination and special research methods were performed: an interactive survey using the respiratory module of the Electronic Polyclinic program, remote monitoring of vital signs using a smart watch and a mobile application for recording and transmitting information, a 6-minute walk test with simultaneous recording of vital signs with using a smart watch, a questionnaire and a scale for assessing the usability of the System usability scale system. The analysis of the results was performed by using the Statistica 13.0 software package. **Results and discussion.** Interactive survey corresponded to the severity of dyspnea according to the mMRC and Borg scales. The 6-minute walk test showed a significant limitation of physical activity and an increase in heart rate. The deep sleep phase has been limited. The CRP index averaged 7.78 ± 8.48 $\mu\text{g/l}$. More than 85% of patients expressed their willingness to continue observation. The results of the correlation analysis demonstrated a direct relationship with the patient's physical activity assessment and the results of the 6-minute walk test, and an inverse relationship with the 6-minute walk test result and the patients' age, severity of respiratory failure and CRP concentration. The duration of deep sleep is inversely correlated with the SpO₂ value. Our studies made it possible to compare the obtained data with the results of traditional methods of examining a patient, to confirm the position that the physical activity of a patient with broncho-obstructive disease is connected with indicators of the function of external respiration, and also that the total duration of sleep of COPD patients mainly consists of light sleep with a decrease in the duration of deep sleep. An inverse relationship was found with the duration of deep sleep and the concentration of CRP and the value of SpO₂. The described monitoring system allows you to timely adjust the treatment regimen, reduce the number of hospitalizations, the risk of exacerbation or death. **Conclusion.** Additional instrumental control of vital parameters increases the efficiency of the system of long-term remote monitoring of patients with broncho-obstructive diseases. the indicators represent the severity of the symptoms of the disease and the degree of violations of the indicators of the function of external respiration.

Keywords: broncho-obstructive diseases, remote monitoring, interactive survey, smart watch, shortness of breath, sleep quality, CRP.

For reference: Shubina KM, Mishlanov VJ, Nikitin IG, et al. The role of subjective and objective criteria in the assessment of the state of patients with bronchoobstructive diseases in remote monitoring conditions. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 64-71. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).64-71.

Введение. Эффективность лечения хронических бронхообструктивных заболеваний определяется качеством диспансерного наблюдения. Для пациентов с частыми обострениями наиболее эффективным является регулярное обследование не реже 1 раза в 1-3 месяца с возможной коррекцией базисной терапии, что в настоящее время не предусмотрено нормативно-правовыми актами [1, 2, 5-7].

Особенно остро стоит проблема эффективно-го диспансерного наблюдения жителей удаленных территорий, получающих первичную медико-санитарную помощь в условиях фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП). С целью увеличения доступности специализированной медицинской помощи

предлагаются методы удаленного диспансерного наблюдения (удаленного мониторинга) с применением интерактивных опросников и простых методов инструментального контроля в условиях ФАП. При возможности, полученные результаты могут быть автоматически внесены в электронный клинический регистр больных [1-4, 8, 20-22]. Однако новые критерии оценки состояния здоровья больных хроническими бронхообструктивными заболеваниями в настоящее время не разработаны.

Цель исследования состояла в определении эффективности применения «новых» критериев оценки состояния здоровья больных бронхообструктивными заболеваниями, пригодных для удаленного диспансерного наблюдения.

Материал и методы. Нами обследованы 28 больных бронхообструктивными заболеваниями (11 ХОБЛ и 17 БА), поступивших на стационарное лечение, из которых 7 – в условиях терапевтического отделения НКЦ № 2 ГНЦ РФ - ФГБНУ РНЦХ им. Б.В. Петровского (г. Москва) и 21 – в условиях пульмонологического отделения ГАУЗ ПК ГKB № 4 (г. Пермь). Все пациенты заполнили информированное согласие. Из обследованных пациентов 15 мужчин, 13 женщин, в возрасте от 25 до 76 лет. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология выявлена у 24 пациентов, из них ХСН различных градаций – у 15. Артериальная гипертензия, ИБС отмечались у 14 (постинфарктный кардиосклероз – 5), сахарный диабет 2 типа – 7, цереброваскулярная болезнь (энцефалопатия) – 6, бронхиальная астма – 2, ожирение – 4, полиноз – 1. Выраженная дыхательная недостаточность наблюдалась у 18 больных. На момент обследования 11 пациентов являлись курильщиками, еще 8 имели стаж курения более 10 лет. ИМТ колебался от 19,5 до 37,3, медиана составила 29 (10% - 21,2; 90% - 34,6). Высшее образование имели 9 человек (32%). 13 пациентов (46%) ранее перенесли подтвержденную коронавирусную инфекцию. Рентгенологические симптомы остаточных проявлений коронавирусной инфекции в виде очагов «матового стекла» отмечались у 4 пациентов (10% и 25% поражения легочной ткани), признаки гиперинфляции выявлены в 12 случаях (42,9%).

Всем больным выполнено общеклиническое обследование. Специальные методы исследования включали:

1. Интерактивный опрос с применением программы ЭВМ «Электронная поликлиника» (респираторный модуль) при поступлении в стационар и на 5 день госпитализации [1, 2, 5, 8, 22-24].

2. Наблюдение витальных показателей с применением Смарт-часов Amazfit Bip U Pro A2008 с функциональными возможностями оценки и мониторинга ЧСС (частоты сердечных сокращений), SpO2 (сатурации кислорода в крови), дистанции пройденного пути, ночного сна, а также с использованием мобильного приложения для записи и передачи информации.

3. Пациентам проводился функциональный тест 6-МХ (тест 6-ти минутной ходьбы) с одновременной фиксацией витальных показателей с помощью смарт-часов.

4. Для оценки полезности и удобства использования системы наблюдения пациентов применяли опросник и шкалу оценки SUS (system usability scale) [6].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программного пакета Statistica 13.0. Определялось распределение признаков. Непараметрические данные оценивались путем расчета медианы (Me) и 10%, 90% перцентилей (указаны в скобках как 10; 90). Использовался попарный метод сравнения параметров, рассчитывали критерий Chi-Square для независимых критериев и критерий Wilcoxon для зависимых пар. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Спирмана. Достоверность корреляционной взаимосвязи определялась при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Данные применения опросника. Применение респираторного модуля программы «Электронная поликлиника» позволило оценить мнение пациентов о выраженности одышки, кашля, особенностях проявлений этих симптомов, уточнить общие признаки заболевания, состояние верхних дыхательных путей, исключить симптомы поражения легочной паренхимы, плевры, наличие отдельных симптомов поражения сердечно-сосудистой системы, влияющих на общий статус больного. Результаты интерактивного опроса по проблеме одышки соответствовали ее выраженности по шкалам Medical Research Council Dyspnea scale (mMRC) и Борга. Одышка 1-й градации по шкале mMRC выявлена у 5 пациентов, 2-й – у 4 человек, 3-й – у 6 и 4-й – у 5 больных. Выраженная одышка 2 и более градации по шкале mMRC выявлена у 15 пациентов (71%). По шкале Борга медиана составила 6 баллов (10% – 5; 90% – 8).

В табл. 1 показаны результаты теста 6-МХ, оцененные с помощью наручных Смарт-часов.

Очевидно, пациенты имели значительное ограничение физической активности. Выполнение теста значительно увеличивало ЧСС,

Результаты теста 6-МХ

Таблица 1

The results of 6-minute walk test

Table 1

Показатель	Результат		
Пройденное расстояние	360 м (210; 580); от min 130 до max 624 м		
Количество шагов	541,5 (213; 715), от min 101 до max 794		
	До теста 6-МХ (Me (10%; 90%))	После теста 6-МХ (Me (10%; 90%))	p
SpO2	96 (91; 99)	95,5 (92; 99)	0,1080
ЧСС	69 (64; 92)	96 (75; 107)	0,0003
Время восстановления	2,5 минуты (1; 4)		

Состояние сна больных бронхообструктивными заболеваниями

Sleep phases of patients with broncho-obstructive diseases

Показатель	Результат	
	Me	10%; 90%
Общая продолжительность сна (минуты)	428	304; 645
Глубокий сон (%)	21	13; 32
Глубокий сон (минуты)	90	61; 117
Поверхностный сон (%)	66	48; 73
Поверхностный сон (минуты)	287	146; 457
Количество пробуждений	2	0; 5
REM фаза сна (%)	14	12; 27
REM фаза сна (минуты)	69, min 50; max 113	52; 105

но не вызвало значимого снижения сатурации кислорода.

Анализ состояния сна выполнен у 26 пациентов. Результаты показаны в таблице 2.

В таблице показано, что существенного снижения общей продолжительности ночного сна на фоне лечения в условиях стационара не наблюдалось. REM-фаза сна существенно отличалась от нормы в сторону сокращения ее доли в структуре сна, но не по продолжительности, min значение составило 50 минут, max – 113 минут. 6 человек имели дневной сон от 32 до 49 минут, 23 человека имели пробуждения ночью, из них только 7 человек связывали ночные пробуждения с респираторными симптомами. Суточная активность составила в среднем 4842,4 шагов, медиана 3592 шагов (10% – 1137; 90% – 3030,8) от min 1130 до max 10188 шагов за 24 часа.

Показатель системной воспалительной реакции CRP в группе составил в среднем $7,78 \pm 8,48$ мкг/л, медиана 4,1 (10% – 0,1; 90% – 25,5).

В таблице 3 отражены статистические величины показателей функции внешнего дыхания в группе.

Оценка удобства и применимости системы наблюдения. Более 40% больных сочли предложенную систему наблюдения удобной и 24 пациен-

та (85,7%) были готовы продолжить наблюдение, из них 9 человек в возрасте старше 60 лет попросили помощи медицинского работника при использовании планшетного компьютера и Смарт-часов, спаренных со смартфоном и установленным программным обеспечением. Трое пациентов в возрасте 69, 72 и 76 лет не желали продолжить наблюдение, ссылаясь на сложность применения электронных устройств. Общая удовлетворенность программой наблюдения составила 85,7%. Оценка удовлетворенности оказалась обратно пропорционально возрасту пациентов, включенных в исследование, величине индекса курящего человека, выраженности одышки по шкале mMRC при поступлении в клинику, прямо пропорциональна результатам теста 6-МХ. Средняя величина SUS составила $64,72 \pm 18,74$, медиана 60,0 (10% – 42,5; 90% – 92,5).

Результаты корреляционного анализа. Наиболее значительные корреляционные взаимосвязи показаны в таблице 4.

Результаты исследования показали, что оценка физической активности пациента (количество пройденных шагов за сутки) взаимосвязана с результатами теста 6-МХ, а результат теста 6-МХ имеет обратную взаимосвязь с возрастом пациентов. Количество шагов в тесте 6-МХ обратно взаимосвя-

Показатели функции внешнего дыхания

Indicators of the function of external respiration

Показатель	M±m	Me	10%	90%
ЖЕЛ (%)	$72,9 \pm 25,08$	70,0	43,5	110,5
ЖЕЛ (л)	$2,76 \pm 0,56$	2,97	2,11	3,31
ФЖЕЛ (%)	$71,45 \pm 25,52$	71,0	39,0	108,0
ФЖЕЛ (л)	$2,69 \pm 0,72$	2,80	2,08	3,25
ОФВ1 (%)	$60,73 \pm 27,98$	58,0	29,0	97,0
ОФВ1 (% после теста с сальбутамолом)	$64,8 \pm 30,87$	64,0*	25,5	108,5
ОФВ1 (л)	$1,55 \pm 0,70$	1,40	0,80	2,33
ОФВ1 (л, после теста с сальбутамолом)	$1,94 \pm 0,72$	2,25*	1,17	2,77
ОФВ1/ФЖЕЛ (после теста с сальбутамолом)	$77,3 \pm 20,01$	73,5	61,5	105,0

Примечание: * - достоверность различий после теста с сальбутамолом (400 мкг)

Тест с сальбутамолом был положительный в 19 случаях (67,8%).

Результаты попарного корреляционного теста

Pairwise correlation test results

Показатель 1	Показатель 2	r	p
Суточная активность (шаги)	Тест 6-МХ (метры)	0,6247	0,0097
Тест 6-МХ (метры)	Количество шагов в тесте 6-МХ	0,7051	0,0016
Тест 6-МХ (метры)	Возраст (годы)	-0,5707	0,0167
Количество шагов в тесте 6-МХ	Классификация степени ДН	-0,6489	0,0036
Количество шагов в тесте 6-МХ	ЧСС в покое	-0,5424	0,0245
Количество шагов в тесте 6-МХ	ОФВ1 исходно	0,5267	0,0395
Количество шагов в тесте 6-МХ	ОФВ1 (л) после ингаляции сальбутамола	0,7532	0,0075
Количество шагов в тесте 6-МХ	ОФВ1/ФЖЕЛ	0,6813	0,0210
Количество шагов в тесте 6-МХ	СРП	-0,5231	0,0666
Продолжительность глубокого сна	СРП	0,7864	0,0014
Продолжительность глубокого сна	SpO2	-0,5976	0,0310

зано с выраженностью дыхательной недостаточности, ЧСС в покое, с концентрацией С-реактивного протеина (СРП) в крови, прямо пропорционально показателям функции внешнего дыхания. Продолжительность глубокого сна прямо пропорциональна концентрации СРП в крови и обратно взаимосвязана с величиной сатурации кислорода в тканях.

Обсуждение. Удаленное диспансерное наблюдение пациентов наиболее часто реализуется путем интерактивных опросов с дополнительным определением ряда жизненных параметров на основе носимых или домашних электронных приборов, имеющих функцию передачи информации на расстоянии, а также с автоматическим занесением информации в электронный клинический регистр больных – при наличии [1-4, 8, 10-13, 21, 22, 24, 25].

С целью определения информативности доступных в настоящее время параметров для наблюдения и эффективности новой конструкции системы удаленного мониторинга мы провели исследования, где в рамках поставленной задачи пациенты находились в условиях терапевтического (пульмонологического) стационара, что позволило сравнить полученные данные с результатами традиционных методов обследования больного. Дополнительно к традиционным методам клинического наблюдения были использованы: интерактивный вопросник, размещенный в сети Интернет, требующий навыков применения компьютерного планшета, ношение пациентом Смарт-часов с функцией определения показателей физической активности, ЧСС, сатурации кислорода в тканях, параметров ночного сна; проведен тест 6-МХ, выполнена оценка удобства примененного метода с использованием опросника и шкалы SUS.

Результаты исследования позволили установить взаимосвязи оценки физической активности пациента на основании количества шагов за 24 часа с результатами теста 6-МХ; а результаты теста 6-МХ имели обратную взаимосвязь с возрастом пациентов, выраженностью дыхательной недостаточности,

ЧСС в покое, с концентрацией СРП в крови, изменялись прямо пропорционально показателям функции внешнего дыхания.

Данные о взаимозависимости физической активности пациентов ХОБЛ с показателями функции внешнего дыхания были опубликованы ранее в результатах нескольких исследований [14, 15]. Взаимосвязь с показателем системной воспалительной реакции – концентрацией СРП в крови также изучалась и была установлена в некоторых группах больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [16]. В исследовании установлено и подтверждено известное ранее положение о том, что общая продолжительность сна больных ХОБЛ в основном состоит из поверхностного сна с уменьшением продолжительности глубокого сна. Несколько неожиданно продолжительность глубокого сна была прямо пропорциональна концентрации СРП в крови и обратно взаимосвязана с величиной сатурации кислорода в тканях. Изменение качества сна больных ХОБЛ выявлено в многочисленных исследованиях в зависимости от степени дыхательной недостаточности [17, 18, 19].

Уровень удовлетворенности больных применением нового алгоритма наблюдения был достаточно высоким, несмотря на пожилой возраст пациентов (медиана 64 года), включенных в исследование и выраженную тяжесть заболевания, сопровождавшуюся значительным ограничением физической активности (медиана теста 6-МХ 360 м).

Эффективность интерактивного опроса больных ХОБЛ с применением респираторного модуля программы «Электронная поликлиника» была продемонстрирована ранее в наших исследованиях [1, 2, 5, 8, 20-24].

Описанная система наблюдения позволяет своевременно корректировать схему лечения больных в случае недостаточного влияния на симптомы заболевания или риск развития обострения. Система позволяет снизить риск обострения заболевания, количество госпитализаций и риск летального исхода.

Выводы.

1. Дополнительный инструментальный контроль витальных параметров (ЧСС, SpO₂, количества шагов, пройденных за сутки, а также в тесте 6-МХ, продолжительность ночного сна) существенно повышает эффективность системы длительно удаленного диспансерного наблюдения больных бронхообструктивными заболеваниями. Показатели частично отражают выраженность симптомов заболевания (одышки), выраженность дыхательной недостаточности, степень нарушений показателей функции внешнего дыхания.

2. Предложенная программа динамического наблюдения имеет достаточный уровень одобрения пациентов с учетом возрастной группы старше 60 лет и тяжести течения заболевания, сопровождавшейся выраженным нарушением физической активности пациентов. Одобрение системы дали 85,7% включенных в исследование пациентов, но 9 из них, имеющих возраст старше 60 лет (33,3 от общего числа больных) указали на необходимость дополнительной помощи медицинского работника.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ_р_НОЦ_Пермский край № 20-415-596008. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Разработка плана и дизайна исследования производилась всеми авторами, внесшими равнозначный вклад в написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Конфликт интересов. Мишланов В.Ю. является руководителем гранта РФФИ_р_НОЦ_Пермский край № 20-415-596008; остальные авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Черешнев В.А., Мишланов В.Ю., и др. Биоэтика, искусственный интеллект и медицинская диагностика. Пермь: ПГМУ, 2019. - 208 с. [Chuchalin AG, Chereshnev VA, Mishlanov VYu, et al. Bioetika, iskusstvennyj intellekt i medicinskaya diagnostika [Bioethics, artificial intelligence and medical diagnostics]. Perm': PGMU [Perm: PGMU]. 2019; 208 p. (In Russ.)].
2. Chuchalin AG, Chereshnev VA, Mishlanov VJu, Mishlanov YaV, Nikitin AE, Shubin IV Bioethics, artificial intelligence and medical diagnosis / Trans. by V. Alekseev. Perm: E.A. Vagner PSMU. 2019; 184 p.
3. Шубин И.В., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Клинический электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью легких: анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких, их влияние на летальность // Практическая пульмонология. – 2020. – № 3. – С. 40-48. [Shubin IV, Mishlanov VYu, Koshurnikova EP. Klinicheskij elektronnyj registr bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih: analiz effektivnosti medikamentoznoj terapii i vakcinoprofilaktiki bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih, ih vliyanie na letal'nost' [Clinical electronic register of patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the effectiveness of drug therapy and vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease, their impact on mortality]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]. 2020; 1: 40-48 (In Russ.)].
4. Шубин И.В., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Клинический электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью легких: анализ факторов, ассоциированных с летальностью // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 62-68. [Shubin IV, Mishlanov VYu, Koshurnikova EP. Klinicheskij elektronnyj registr bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih: analiz faktorov, associirovannyh s letal'nost'yu [Clinical electronic register of patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of factors associated with mortality]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2021; 14 (1): 62-68 (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).62-68
5. Шубин И.В., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Применение методики структурированного интерактивного опроса в динамическом наблюдении и дифференциальной диагностике бронхообструктивных заболеваний и внебольничной пневмонии // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, 2020. – № 4. – С. 64-72. [Shubin IV, Mishlanov VYu, Koshurnikova EP. Primenenie metodiki strukturirovannogo interaktivnogo oprosa v dinamicheskom nablyudenii i differencial'noj diagnostike bronhoobstruktivnyh zabolevanij i vnebol'nichnoj pnevmonii [Application of structured interactive survey methodology in dynamic observation and differential diagnosis of bronchoobstructive diseases and community-acquired pneumonia]. Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza [Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis]. 2020; 1: 64-72 (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S258766782004007X
6. Мишланов В.Ю., Шубин И.В., Рошин Д.О., Плутницкий А.Н. Вопросы оказания медицинской помощи больным пульмонологического профиля: до и после эпидемии Covid-19 в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2020. – № 4. – С. 76-81. [Mishlanov VYu, Shubin IV, Roshchin DO, Plutnickij AN. Voprosy okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nym pul'monologicheskogo profilya: do i posle epidemii Covid-19 v Rossijskoj Federacii [Issues of providing medical care to patients with a pulmonological profile: before and after the Covid-19 epidemic in the Russian Federation] Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor]. 2020; 4: 76-81 (In Russ.)]. DOI: 10.35576/2070-7940-2020-4-76-81
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 года № 168н «Об

- утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 15.03.2022 goda № 168n «Ob utverzhenii Poryadka provedeniya dispansernogo nablyudeniya za vzroslymi» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 168n dated 03/15/2022 "On approval of the Procedure for conducting dispensary supervision of adults"(In Russ.)]. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>. Доступно 29.03.2023
8. Мишланов В.Ю., Шубин И.В., Беккер К.Н., и др. Анализ электронного клинического регистра больных хронической обструктивной болезнью легких: эффективность динамического наблюдения и различных программ лечения // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №1. – С. 78-83. [Mishlanov VYu, Shubin IV, Bekker KN, et al. Analiz elektronnoho klinicheskogo registra bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih: effektivnost' dinamicheskogo nablyudeniya i razlichnyh programm lecheniya [Analysis of the electronic clinical register of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effectiveness of dynamic monitoring and various treatment programs]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Archive]. 2019; 91 (1): 78-83 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000034
 9. Brooke J. SUS: a quick and dirty usability scale. *Usability Eval. Ind.* 1995. 189.
 10. Deldar K, Bahaadinbeigy K, Tara SM. Teleconsultation and Clinical Decision Making: a Systematic Review. *Acta Inform Med.* 2016 Jul 16; 24(4): 286-292.
 11. Bernocchi P, Giordano A, Pintavalle G, Galli T, Ballini Spoglia E, Baratti D, Scalvini S. Feasibility and Clinical Efficacy of a Multidisciplinary Home-Telehealth Program to Prevent Falls in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2019 Mar; 20(3)340-346.
 12. Shanbehzadeh M, Kazemi-Arpanahi H, Kalkhajeh SG, Basati G. Systematic review on telemedicine platforms in lockdown periods: Lessons learned from the COVID-19 pandemic. *J Educ Health Promot.* 2021 Jun 30; 10:211.
 13. McKinstry B, Alexander H, Maxwell G, Blaikie L, Patel S, Guthrie B; Technology Enabled Care TeleCOVID Group. The Use of Telemonitoring in Managing the COVID-19 Pandemic: Pilot Implementation Study. *JMIR Form Res.* 2021 Sep 27;5(9):e20131
 14. Martin SB, Morrow JR Jr, Jackson AW, Dunn AL. Variables related to meeting the CDC/ACSM physical activity guidelines. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32(12):2087–92.
 15. Albarrati AM, Gale NS, Munnery MM, Cockcroft JR, Shale DJ. Daily physical activity and related risk factors in COPD. *BMC Pulm Med.* 2020 Mar 5; 20(1):60.
 16. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med.* 2006; 36(5):443-58. DOI: 10.2165/00007256-200636050-00006. PMID: 16646631
 17. Pokrzywinski RF, Meads DM, McKenna SP, Glendenning GA, Revicki DA. Development and psychometric assessment of the COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS). *Health Qual Life Outcomes.* 2009 Dec 7; 7: 98.
 18. Azkona M.S., Nuñez A., Esquinas C., Barrecheguren M., Loeb E., Izquierdo J.L., De Lucas P., Perez M., Miravittles M. Assessing the impact of COPD on sleep quality with the CASIS questionnaire *European Respiratory Journal* Sep 2019, 54 (suppl 63) OA3290.
 19. Serin EK, Ister ED, Ozdemir A. The relationship between sleep quality and dyspnoea severity in patients with COPD. *Afr Health Sci.* 2020 Dec; 20(4):1785-1792.
 20. Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А., др. Новые технологии в реабилитации больных респираторными заболеваниями. Телемониторинг и телереабилитация // Практическая пульмонология. – 2019. – № 3. – С. 28-31. [Mishlanov VYu, Chuchalin AG, Chereshev VA, et al. Novye tekhnologii v reabilitacii bol'nyh respiratornymi zabolevanijami. *Telemonitoring i telereabilitaciya* [New technologies in the rehabilitation of patients with respiratory diseases. *Telemonitoring and telerehabilitation*]. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical pulmonology]. 2019; 3: 28-31 (In Russ.)].
 21. Шубин И.В., Мишланов В.Ю., Кошурникова Е.П. Клинический электронный регистр больных хронической обструктивной болезнью легких: анализ эффективности медикаментозной терапии и вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких, их влияние на летальность // Практическая пульмонология. – 2021. – № 3. – С. 40-48. [Shubin IV, Mishlanov VYu, Koshurnikova EP. *Klinicheskij elektronnyj registr bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih: analiz effektivnosti medikamentoznoj terapii i vakcinoprofilaktiki bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih, ih vliyanie na letal'nost'* [Clinical electronic register of patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the effectiveness of drug therapy and vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease, their impact on mortality]. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical pulmonology]. 2021; 3: 40-48 (In Russ.)].
 22. Шубин И.В. Диагностический и лечебный алгоритмы у больных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания и пневмонией. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб. – 2022. – 47 с. [Shubin IV. *Diagnosticheskij i lechebnyj algoritmy u bol'nyh s hronicheskimi obstruktivnymi zabolevanijami organov dyhaniya i pnevmoniej*. Avtoreferat dissertacii doktora medicinskih nauk [Diagnostic and therapeutic algorithms in patients with chronic obstructive respiratory diseases and pneumonia. Abstract of the dissertation of a doctor of medical sciences]. Sankt-Peterburg [Saint-Petersburg]. 2022, 47p. (In Russ.)].
 23. Каткова А.В., Шубин И.В., Мишланов В.Ю., и др. Интерактивный опрос с помощью автоматизированной системы «Электронная поликлиника» при консультировании в удалённом доступе // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 9. – С. 125-131. [Katkova

- AV, Shubin IV, Mishlanov VYu, et al. Interaktivnyj opros s pomoshch'yu avtomatizirovannoj sistemy «Elektronnaya poliklinika» pri konsul'tirovanii v udalennom dostupe [Interactive survey using the automated system "Electronic polyclinic" for consulting in remote access]. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki* [Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences]. 2019; 9: 125-131 (In Russ.).
24. Мишланов В.Ю., Чучалин А.Г., Черешнев В.А., и др. Новые технологии в медицине. Телемониторинг и телереабилитация // Современный мир, актуальные вопросы биоэтики, молекулярной и персонализированной медицины: сборник материалов международного Евро-Азиатского конгресса по вопросам биоэтики, молекулярной и персонализированной медицины «Biomed-inn-2019» / под ред. проф. И.П. Корюкиной, проф. Ю.В. Каракуловой, проф. В.Ю. Мишланова, проф. Е.Г. Фурмана. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019. – С. 117-125. [Mishlanov VYu, Chuchalin AG, Chereshev VA, et al. *Novye tekhnologii v medicine. Telemonitoring i telereabilitaciya* [New technologies in medicine. Telemonitoring and telerehabilitation]. *Sovremennyj mir, aktual'nye voprosy bioetiki, molekulyarnoj i personalizirovannoj mediciny: sbornik materialov mezhdunarodnogo Evro-Aziatskogo kongressa po voprosam bioetiki, molekulyarnoj i personalizirovannoj mediciny «Biomed-inn-2019»* [The modern world, topical issues of bioethics, molecular and personalized medicine: proceedings of the International Euro-Asian Congress on Bioethics, Molecular and Personalized Medicine "Biomed-inn-2019"]. 2019; 117-125 (In Russ.).]
25. Шубин И.В., Мишланов В.Ю. Основные элементы электронной информационной системы здравоохранения в Российской Федерации (обзор и анализ научных публикаций) // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С. 74–80. [Shubin IV, Mishlanov VYu. *Osnovnye elementy elektronnoj informacionnoj sistemy zdravoohraneniya v Rossijskoj Federacii (obzor i analiz nauchnyh publikacij)* [The main elements of the electronic health information system in the Russian Federation (review and analysis of scientific publications)]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2020; 13 (3): 74–80 (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).74-80

ИСТОРИЯ И РЕАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕСТА 6 МИНУТНОЙ ХОДЬБЫ У ДЕТЕЙ

БУШУЕВА ЭЛЬВИРА ВАЛЕРИАНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-7026-3250; докт. мед. наук, профессор кафедры педиатрии и детской хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Адрес: 428017 Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский просп., д. 45, e-mail: evbush@mail.ru

ДИАНОВА ТАТЬЯНА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6622-9906; старший преподаватель кафедры педиатрии и детской хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428017, Чувашская Республика, г. Чебоксары Московский просп., д. 45, e-mail: D.t.i_21@mail.ru

ИВАНОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID : 0000-0002-6059-9890; старший преподаватель кафедры педиатрии и детской хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428017, Чувашская Республика, г. Чебоксары Московский просп., д. 45, e-mail: lonleb@mail.ru

ГЕРАСИМОВА ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3976-0934; докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет» (МИНО ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ), 125080, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11., e-mail: profgera@mail.ru

ПЕТРОВ АНДРЕЙ ГЕОРГИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6622-9906; доцент кафедры педиатрии и детской хирургии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428017, Чувашская Республика, г. Чебоксары Московский просп., д. 45, e-mail: dr.petrov-a.g@yandex.ru

СИТДИКОВА ИРИНА ДМИТРИЕВНА ORCID ID: 0000-0002-6835-402X, докт. мед. наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии и управления инновациями Казанского (Приволжского) федерального университета, 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18., e-mail: sar1002@mail.ru

Реферат. Введение. Применение теста 6 минутной ходьбы для оценки функционального статуса пациента является безопасным, простым и легкодоступным методом в оценке функциональных способностей пациента, эффективности лечения и реабилитации, прогноза различных заболеваний. **Цель исследования** Проанализировать научную медицинскую литературу, содержащую применение теста 6-минутной ходьбы в оценке функционального статуса детей и подростков. **Материал и методы.** Проведен обзор и анализ современных научных данных в базах E-library, PubMed/Medline, Web of Science, Google Scholar и Cyberleninka по тесту 6 минутной ходьбы за период с 1963 года по настоящее время. Было отобрано и проанализировано 55 работ. **Результаты и их обсуждение.** Впервые тест описан в 1963 году у взрослых больных с заболеваниями бронхолегочной системы, в последующих усовершенствованиях тест применялся у больных с заболеваниями сердца и стал простым объективным показателем функциональной физической работоспособности. После принятия стандартов проведения теста 6 минутной ходьбы Американским торакальным обществом (the American Thoracic Society) совместно с Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society) (2002 г.) началось широкое использование не только на больных, но и на здоровых взрослых. Впервые тест 6-минутной ходьбы среди здоровых детей был проведен в 2005 году в Китае, в дальнейшем контрольные значения теста, процентильные кривые, эталонные уравнения и формулы представлены учеными Австрии, Великобритании, Португалии, Индии, США, Южной Америки, Германии, Швейцарии, Турции, Тайваня, Бразилии, Италии, Хорватии, Нигерии, которые подтвердили безопасность и простоту теста, доказали высокую корреляцию теста с полом, ростом, возрастом, массой, индексом массы тела, с пульсом и давлением, размахом рук и т.д., но также ученые описали расхождения в полученных средних результатах пройденного расстояния или полученных в результате использования эталонного уравнения, выведенные в одной стране и использованные на детях в других странах. Доказали, что этническая принадлежность и географические различия испытуемых являются очень важными показателями, влияющими на результаты теста. В России проведение теста 6-минутной ходьбы ограничено только больными детьми и нормативными значениями, и эталонных формул нами не было найдено. **Заключение.** Полученные референтные значения для теста 6 минутной ходьбы у здоровых детей одной страны, не должны использоваться для детей других стран, так как анализ показал значительную разницу в контрольных значениях пройденного расстояния.

Ключевые слова: тест 6 минутной ходьбы, дети, подростки, функциональное состояние.

Для ссылки: Бушуева Э.В., Дианова Т.И., Иванова О.Н. и др. История и реальность применения теста 6 минутной ходьбы у детей // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.72-79.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).72-79.

HISTORY AND REALITY OF APPLICATION THE 6 MINUTE WALK TEST IN CHILDREN

BUSHUEVA ELVIRA V., ORCID ID: 0000-0001-7026-3250; Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Address: 428017 Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovsky Ave., 45, e-mail: evbush@mail.ru

DIANOVA TATYANA I., ORCID ID: 0000-0001-6622-9906; Senior Lecturer of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, 428017, Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovsky Ave., 45, e-mail: D.t.i_21@mail.ru

IVANOVA OLGA N., ORCID ID: 0000-0002-6059-9890; Senior Lecturer of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, 428017, Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovsky Ave., 45, e-mail: lonleb@mail.ru

GERASIMOVA LYUDMILA I., ORCID ID: 0000-0002-3976-0934; MD, Dr. Med. Sci, prof., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute of Continuing Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian Biotechnological University» (FSBEU HE «ROSBIOTEKH»), 125080, Moscow, Volokolamsk highway, 11, e-mail: profgera@mail.ru

PETROV ANDREY G., ORCID ID: 0000-0001-6622-9906; Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, 428017, Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovsky Ave., 45, e-mail: dr.petrov-a.g@yandex.ru

SITDIKOVA IRINA D., ORCID ID: 0000-0002-6835-402X, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Biomedical Engineering and Innovation Management, Kazan (Volga region) Federal University, 420008, Kazan, Russian Federation, 18 Kremlevskaya St, e-mail: sar1002@mail.ru

Abstract. Introduction. The application of the 6-minute walk test to assess the functional status of a patient is a safe, simple and easily accessible method in assessing the patient's functional abilities, the effectiveness of treatment and rehabilitation and the prognosis of various diseases. **Aim.** To analyze the scientific medical literature containing the application of the 6-minute walk test in assessing the functional status of children and adolescents. **Material and methods.** The test was first described in 1963 in adult patients with diseases of the bronchopulmonary system, with subsequent improvements the test was used in patients with heart disease and became a simple objective indicator of functional physical performance. After the adoption of the standards for the 6-minute walk test by the American Thoracic Society jointly with the European Respiratory Society (2002), widespread application began not only in patients, but also in healthy adults. For the first time, the 6-minute walk test among healthy children was conducted in 2005 in China, later control test values, percentile curves, reference equations and formulas were presented by Austria, Great Britain, the USA, etc. Scientists confirmed the safety and simplicity of the 6-minute walk test, proved a high correlation of the test with gender, height, age, weight, body mass index, pulse and blood pressure, arm span, etc. They proved that the ethnicity and geographical differences of the subjects are very important indicators that affect the test results. In the Russian Federation, the implementation of the 6-minute walk test is limited to sick children and regulatory values, and we have not found reference formulas. **Conclusion.** The reference values obtained for the 6-minute walk test in healthy children in one country should not be used for children in other countries, since the analysis showed a significant difference in the control values of the distance traveled.

Key words: 6-minute walk test, children, adolescents, functional state.

For reference: Bushueva EV, Dianova TI, Ivanova ON, et al. History and reality of application the 6 minute walk test in children. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 72-79. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).72-79.

Введение. Комплексная оценка состояния здоровья детей и подростков основывается на наличии или отсутствии функциональных нарушений, хронических заболеваний с целью определения функционального состояния основных систем применяются тесты, основанные на переносимости физических нагрузок. Тесты с физической нагрузкой разделяются внелабораторные – это тест 6 минутной ходьбы (Т6мх), шаттл-тест, тест «встать и сесть» (“sit-to-stand”), «пешеходный» тест («gait speed» test), тест «встать и пойти» («timed up and go»), тест с подъемом по лестнице (stair climbing test) и др., и на лабораторные – кардиореспираторные нагрузочные (тредмил и велоэргометрия). Лабораторные нагрузочные тесты требуют специального дорогостоящего оборудования, их преимуществом является высокая чувствительность и специфичность. Внелабораторный Т6мх является безопасным, простым и легкодоступным методом, имеет стандартизацию и валидность [1,2,3].

Т6мх показывает расстояние, которое пациент проходит за 6 минут при субмаксимальных уровнях нагрузки, которая соответствует уровню повседневной деятельности человека. Пройденное расстояние за 6 минут позволяет оценить функциональные возможности дыхательной и сердечно-сосудистой системы, мышц и деятельность нервной системы, формально тест показывает общую ре-

акцию на физическую нагрузку, но не определяет причину возникновения тех или иных симптомов и не выделяет отдельно функции отдельных органов и систем [4,5]. Тест имеет высокую корреляцию с сердечным стресс-тестом, тестом с челночной ходьбой, сердечно-легочным тестированием с физической нагрузкой, подъемом по лестнице, он может дополнять эти тесты или быть альтернативным методом определения толерантности к физической нагрузке, если имеются противопоказания или другие причины невозможности выполнения проб с максимальными физическими нагрузками [6-10]. Также его применяют для оценки функционального статуса и в оценке прогноза функциональных способностей пациента, эффективности лечения и реабилитации, с целью прогнозирования исхода и течения заболеваний органов сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, при онкологических заболеваниях и др. заболеваниях [1,2,3,11-17].

Цель исследования. Проанализировать научную медицинскую литературу, содержащую применение Т6мх в оценке функционального статуса детей и подростков.

Материал и методы. Проведен обзор и анализ научных данных отечественной и зарубежной литературы в электронных базах E-library, PubMed/Medline, Web of Science, Google Scholar и Cyberleninka по Т6мх за период с 1963года по на-

стоящее время. Было отобрано и проанализировано 55 работы.

Результаты и обсуждение. Первые работы по применению Т6мх зарегистрированы в 1963 году, которые описал В.А. Valke et al., занимаясь больными с заболеваниями бронхолегочной системы, предложил оценивать функциональный статус пациентов, измеряя пройденное расстояние за определенное время [18]. В конце 60-х годов XX века Соорег КН, с целью оценки уровня физической подготовки здоровых людей, разработал 12-минутный полевой тест [19]. Данный полевой тест стали применять и пациентам с бронхолегочными заболеваниями, но у них не всегда удавалось его выполнить, и в 1982 году тест был пересмотрен для больных людей и составил по времени 6 мин [20].

В последующие годы Т6мх широко применялся при заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а в 1985 году исследователи пришли к выводу, что тест является простым объективным показателем функциональной физической работоспособности, и стали широко использовать при оценке состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью [21,22].

В начале 90-х годов XX века проводились неоднократные исследования, подтверждающие высокую корреляцию Т6мх с частотой сердечных сокращений, газовым составом крови, с ростом, массой тела, возрастом, выводятся справочные уравнения у здоровых взрослых [23,24,25,26]. Первые работы по применению Т6мх у детей появились в 1996 году, где описывалось, что данный тест может стать альтернативным методом оценки функциональных возможностей у тяжелобольных детей, так как эти пациенты не могли выполнять прогрессивный тест с максимальной нагрузкой [27].

Выведение справочных уравнений с целью вычисления оптимальных должных величин Т6мх активизировались после стандартизации теста Американским торакальным обществом (the American Thoracic Society) совместно с Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society) в 2002 году [1]. В 2003 году P.L. Enright et al. провели многоцентровое исследование с участием 2281 взрослых и предложили формулы для расчета должных величин пройденного расстояния для теста 6 минутной ходьбы для взрослого населения: для женщин: $493 + (2,2 \times \text{рост в см}) - (0,93 \times \text{вес в кг}) - (5,3 \times \text{возраст})$, для мужчин: та же формула + 17м. Были определены нижние границы нормы пройденного расстояния за 6 минут, которые были на 100 м меньше полученного результата вычисленного по предложенной формуле [26].

До получения стандарта по проведению Т6мх он применялся в основном у больных детей без включения здоровой контрольной группы [27,28,29]. Первые исследования Т6мх среди здоровых детей были проведены в 2005 году А.М. Li et al. среди школьников Китая [30]. Исследовав 78 школьников, средний возраст которых был $14,2 \pm 1,2$ лет, ученые показали надежность и валидность теста. Параллельная валидность продемонстрирована высокой

корреляцией Т6мх и потреблением кислорода во время тестирования на беговой дорожке. Среднее пройденное расстояние составило $659,8 \pm 58,1$ - у мальчиков $637 \pm 38,6$, у девочек - $691,0 \pm 66,3$. Предложены контрольные значения Т6мх в зависимости от роста [30].

Проведение Т6мх на здоровых детях продолжилось в Австрии в 2007 году [31]. Было исследовано 280 мальчиков и 248 девочек от 3 до 18 лет, выявлено линейное увеличение пройденного расстояния за 6 минут в возрасте от 3 до 11 лет у мальчиков и девочек, далее у мальчиков сохранялось линейное увеличение расстояния (с $667,3$ м до $727,6$ м), а у девочек расстояние почти не менялось (с $655,8$ м до $660,9$ м). Данное исследование R. Geiger et al. подтвердило безопасность и простоту теста даже у детей раннего возраста. Ими предоставлены средние данные пройденного расстояния во время теста по возрасту и разделенные по полу.

В 2008 году А.Е. Lammers et al. представили средние значения теста 328 здоровых детей в возрасте от 4 до 11 лет в Великобритании – 470 ± 59 м, выявив корреляцию с возрастом ($r = 0,64$, $p < 0,0001$), массой тела ($r = 0,51$, $p < 0,0001$) и ростом ($r = 0,65$, $p < 0,0001$) без значимой разницы между мальчиками и девочками. Как и ученые Австрии, они наблюдали линейное увеличение пройденного расстояния с возрастом. Они предложили объединенные нормы теста 6 минутной ходьбы по полу для каждой возрастной группы. Ученые предполагали, имея нормы Т6мх для здоровых детей, можно оценить функциональное состояние больных детей и эффект от лечения и реабилитации [32].

В 2009 году в Португалии, проведя Т6мх на 188 здоровых детях 6-12 лет, вновь подтверждена корреляция Пирсона с возрастом ($r = 0,51$), ростом ($r = 0,49$), весом ($r = 0,29$) и разницей в частоте сердечных сокращений до и после теста (разница ЧСС ($r = 0,30$) между пройденным расстоянием. Учеными впервые было предложено уравнение прогнозирования пройденного расстояния за 6 минут у здоровых детей: $145,343 + [11,78 \times \text{возраст (лет)}] + [292,22 \times \text{рост (м)}] + [0,611 \times \text{разность ЧСС (уд/ мин)}] - [2,684 \times \text{масса тела (кг)}]$ [33]. Параллельно исследования Т6мх на здоровых детях проходили в Тунисе, где выявили, что уравнения прогнозирования пройденного расстояния для детей Португалии, неточно предсказывают расстояние для североафриканских детей, и предложили свое эталонное уравнение, которое основано на проспективном перекрестном исследовании 200 здоровых североафриканских детей в возрасте от 6 до 16 лет: $\text{Т6мх (м)} = 4,63 \times \text{рост (см)} - 3,53 \times \text{вес (кг)} + 10,42 \times \text{возраст (лет)} + 56,32$ [34]. К сожалению, предложенные уравнения учеными Португалии и Туниса, не учитывали пол ребенка, а ранее предложенные средние значения по возрасту и по полу демонстрировали разницу в пройденном расстоянии [30,31,32].

Индийские ученые в 2011 году провели тест в соответствии со стандартными рекомендациями ATS на 400 здоровых детях в возрасте от 7

до 12 лет, набранные случайным образом. Среднее пройденное расстояние мальчиков составило $670,74 \pm 86,21$ м, а девочек – $548,93 \pm 44,78$ м, разница между мальчиками и девочками была значимой ($p < 0,001$), также наблюдалась значимая разница частоты сердечных сокращений и артериального давления в начале и в конце теста [35]. Ученые США исследовали 100 здоровых детей в возрасте от 7 до 11 лет и не выявили корреляции между тестом и ростом, весом, индексом массы тела у девочек, длины ноги, за исключением индекса массы тела у мальчиков, возможно связано с ожирением, выявлена разница в пройденном расстоянии из-за длины проходимой дорожки, ходьба на более длинной дорожке показали лучшие результаты. В среднем дети прошли $518,50 \pm 73,56$ м, мальчики- $518,73 \pm 72,61$ ($496,39-541,08$), девочки- $518,32 \pm 73,16$ ($498,91-537,74$), но результаты были ниже в каждой возрастной группе по сравнению со средними значениями или выведенными с помощью уравнений, чем в других странах исключая Англию [36]. Американские дети прошли на 23% меньше, чем предсказанное расстояние по уравнению Н.В. Saad et al. [34], на 20% меньше, чем по процентильным кривым А.М. Li с привязкой к росту [30]. Напротив, пройденное расстояние составило 105% от фактического расстояния, описанное А.Е. Lammers et al. [32]. В 2012 году представлены контрольные значения Т6мх для здоровых детей Южной Америки [37]. Были проанализированы результаты 6 минутной ходьбы 192 детей от 6 до 14 лет. В среднем мальчики прошли $596,5 \pm 57$ м, девочки - $625 \pm 59,7$ м ($p < 0,05$). Подтверждена корреляция пройденного расстояния с ростом ($r = 0,58$), с возрастом ($r = 0,56$), с весом ($r = 0,54$) и с резервной частотой сердечных сокращений ($r = 0,21$). Учеными было предложено 3 уравнения:

Уравнение для мальчиков и девочек = $265,058 + [227,455 \times \text{рост (м)}] + [6,103 \times \text{возраст (годы)}] - [1,701 \times \text{вес (кг)}] + [61,489 \times \text{Резервная частота сердечных сокращений}] R^2 = 34,4\%$; Error = 46,14 mts.

Уравнение для мальчиков = $331\ 404 + (158\ 523 \times \text{рост}) + (11\ 945 \times \text{возраст}) - (2\ 139 \times \text{вес}) + (70\ 221 \times \text{Резервная частота сердечных сокращений}) R^2 = 29,9\%$; Error= 49,96 mts.

Уравнение для девочек = $274,566 + (208,818 \times \text{рост}) + (2,337 \times \text{возраст}) - (0,682 \times \text{вес}) + (77,849 \times \text{Резервная частота сердечных сокращений}) R^2 = 39,6\%$; Error = 39,43 mts [37].

Контрольные значения Т6мх для здоровых детей представлены в 2013 году в Германии и Швейцарии [38,39]. В Швейцарии тест выполнили 496 детей и подростков 5-17 лет, среднее значение составило 618 ± 79 метров, у мальчиков 626 ± 65 м и у девочек 608 ± 55 м. Были представлены справочные уравнения и процентильные кривые в зависимости от пола и возраста. Результаты ученых Германии основывались на пройденном расстоянии 611 детей от 5 до 14 лет, они были близки с результатами Великобритании, опубликованными А.Е. Lammers et al. [32],

и были значимо ниже, чем в Китае, собранными А.М. Li et al. [30].

В Турции исследования Т6мх проводились в 2014 году М.К. Kanburuglu et al. [40] и в 2019 году В.О. Kahraman et al. [41]. Исследования оказались противоречивыми, в одном не было зависимости Т6мх от роста, веса и индекса массы тела, в связи с чем авторы не рекомендовали использование прогнозирующего уравнения и ими были представлены новые стандартные кривые теста; позже другими выявлена высокая степень корреляции между тестом и возрастом ($r = 0,764$, $P < 0,001$), ростом ($r = 0,742$, $P < 0,001$), весом ($r = 0,605$, $P < 0,001$), ИМТ ($r = 0,234$, $P < 0,001$) и длиной нижних конечностей ($r = 0,708$, $P < 0,001$). В 2019 ученые рекомендовали к использованию уравнение прогнозирования для Т6мх = $-71,367 + 29,704 \times \text{возраст (лет)} + 2,812 \times \text{рост (см)}$ [41]. Повторные исследования В.Ö. Kahraman et al. в 2020 году доказали влияние сочетания размаха рук (или роста) и возраста на пройденное расстояние за 6 минут у здоровых детей, и усовершенствовали формулы прогнозирования расстояния, которое ребенок должен пройти за 6 минут: $(-23,09 + (31,12 \times \text{Возраст}) + (2,39 \times \text{Размах рук}))$ или $(-80,0 + (28,98 \times \text{Возраст}) + (2,92 \times \text{Рост}))$ [42].

В 2015 году были представлены нормальные контрольные значения в виде центильных диаграмм и уравнений Z-балла для тайваньских детей (в исследовании участвовали 762 ребенка от 7 до 17 лет) [43]. Продемонстрировано линейное увеличение результатов теста с возрастом ($p < 0,001$), положительная корреляция с ростом и отрицательная с индексом массы тела. Представлены средние значения теста по возрасту и полу, и они составили 513 ± 64 м для мальчиков и девочек. Тайваньские дети прошли значительно меньшее расстояние, чем китайские и австрийские дети [30,31], с детьми Великобритании показатели были близки [32].

Учеными Бразилии [44] и Италии [45] в 2018 году были представлены эталонные уравнения и контрольные значения Т6мх у здоровых детей. Исследовано 1496 бразильских здоровых детей от 7 до 12 лет, среднее пройденное расстояние ими составило $518,4 \pm 93,2$ м, мальчиками - $531,1$ м, девочками- $506,2$ м, со значимой разницей - $24,9$ м ($P < 0,001$). Уравнение прогнозирования теста 6 минутной ходьбы для мальчиков Бразилии: расстояние = $(16,86 \times \text{возраст}) + (1,89 \times \Delta \text{ частота сердечных сокращений}) - (0,80 \times \text{вес}) + (336,91 \times R1) + (360,91 \times R2)$; уравнение для девочек: расстояние = $(13,54 \times \text{возраст}) + (1,62 \times \Delta \text{ частота сердечных сокращений}) - (1,28 \times \text{вес}) + (352,33 \times R1) + (394,81 \times R2)$ [44].

Средние показатели пройденного расстояния 5614 итальянских детей от 6 до 11 лет у мальчиков $598,8 \pm 83,9$ м (с $515,6 \pm 65,6$ м в 6 лет и достигают $660,8 \pm 74,8$ м в 11 лет), у девочек $592,1 \pm 77,6$ м (с $510,8 \pm 54,4$ м в 6 лет и достигают $651,4 \pm 68,1$ м в 11 лет) ($p = 0,0016$).

Положительная корреляция Т6мх выявлена с возрастом, полом и ростом, и отрицательная с массой тела.

Формула прогнозирования пройденного расстояния за 6 минут для детей Италии:

расстояние = $-160,16 + 93,35 \times \text{возраст (лет)} - 4,05 \times \text{возраст}^2(\text{лет}) + 7,34 \times \text{пол (м)} + 2,12 \times \text{вес (кг)} - 2,50 \times \text{рост (см)}$ [45].

В 2016-2018 годах С.Ф. Mylius et al. [46] и I. Rodriguez-Nunez et al. [47], проведя системные обзоры литературы и проанализировав референтные значения для Т6мх у здоровых детей разных стран, обнаружили разницу в среднем пройденном расстоянии за 6 минут до 159 м. Данный факт препятствует применению единственного эталонного значения для детей всех стран и предполагает высокую вероятность допустить ошибку в интерпретации результатов теста.

В 2021 году учеными Хорватии [48] было проведено исследование теста на 4352 детях 11-14 лет, предложены значения теста в виде процентилей для пола и возраста, среднее пройденное расстояние за 6 минут составило 576 ± 93 м у мальчиков и 545 ± 92 м у девочек, впервые представлена скорость прохождения – 98 ± 5 м/мин и 91 ± 6 м/мин соответственно. Выявлена корреляция теста с возрастом ($r = 0,24$, $p < 0,001$), ростом ($r = 0,09$, $p < 0,001$), весом ($r = -0,13$, $p < 0,001$) и индексом массы тела ($r = -0,26$, $p < 0,001$) [48].

В 2022 году было проведено перекрестное исследование 627 здоровых детей 6-11 лет в Нигерии [49]. Средний результат девочек составил $504,6 \pm 66,6$ м (95% ДИ: 499,4, 509,8; диапазон: 326,6–673,0 м); у мальчиков - на 16 м больше ($p = 0,002$). Для нигерийских детей предложено уравнение прогнозирования пройденного расстояния: расстояние = $347,9 + 14 \times (\text{Возрастные годы}) + 1,6 \times (\Delta \text{ударов в минуту}) + 17,6 \times (\text{Пол мужской} = 1, \text{ женский} = 0) + 1,2 \times (\Delta \text{САД мм рт. ст.})$; $R^2 = 0,25$.

Параллельно с проводимыми исследованиями по определению норм Т6мх у здоровых детей, шли работы по воспроизводимости теста у детей и подростков с различными заболеваниями. В 2005 году V.A. Gulmans et al. доказали валидность и полезность теста для оценки переносимости физических нагрузок и выносливости детей с симптомами муковисцидоза. P.A. Nixon et al. использовали Т6мх на тяжелобольных детях перед трансплантацией сердца, легких, с целью оценки функциональных возможностей [27].

В 2005 году W. Moalla et al. оценили пройденное расстояние за 6 минут у детей с врожденными пороками сердца [50], в 2005 году ученые Нидерландов провели тест у детей больных ювенильным идиопатическим артритом, пройденное ими расстояние было сопоставимо с расстоянием ходьбы здоровых пожилых людей [51]. В Бразилии в 2018 году дети с муковисцидозом, средний возраст которых составил $11,0 \pm 1,9$ лет, за 6 минут прошли в среднем: мальчики $582,3 \pm 60$ м, девочки $598,2 \pm 56,8$ м [52]. Дети с ожирением, проходят за 6 мин 86% от расстояния, пройденного детьми с нормальным весом [53,54]. В

2013 году в Бразилии показатели Т6мх больных детей бронхиальной астмой составили $71,9\% \pm 19,7\%$ от показателей здоровых сверстников [55].

В РФ Т6мх широко применяется у взрослых с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем с целью оценки функционального состояния, эффективности проводимого лечения, реабилитации и определения прогноза заболевания [11-17]. В детском возрасте имеются работы Чельницкой С.М с соавторами по применению Т6мх с целью определения физической выносливости детей и подростков, получивших лечение при онкологических заболеваниях [14,11]. В исследование были включены 1085 детей и подростков 6–18 лет: из них 121 ребенок были здоровыми (из них 39 детей, посещали спортивную секцию лыжного спорта), 964 детей, получивших противоопухолевую терапию и наступившей ремиссией более 6 месяцев. Т6мх проводился по классической схеме с измерением ЧСС, АД и сатурации кислорода до начала, сразу после окончания, через 3 и через 5 минут после прохождения теста. Были предложены процентильные коридоры нормы для пациентов онкологического профиля в интерпретации результатов Т6мх и регрессионную модель расчета должного расстояния, которое должны пройти дети 6–18 лет: расстояние пройденное за 6 минут = $266,14 + 1,5PC - 0,27B^2 + 1,41OT - 3,15TKЖС - 0,78ЧСС1$, где PC – рост, см; B – возраст, лет; OT – окружность талии, см; TKЖС – толщина кожно-жировой складки, мм; ЧСС1 – частота сердечных сокращений до начала теста, ударов в минуту. Т6мх у детей РФ менее распространен, возможно это из-за отсутствия нормативных данных пройденного расстояния за время теста, рекомендованных для детей России.

Выводы. Т6мх вариабелен, зависит от множества показателей: возраста, пола, антропометрических, биохимических, эхокардиографических параметров, заболеваний различных органов и систем. Изучив литературные источники с 1963 года по настоящее время, можно утверждать, что не существует универсального уравнения для расчета должных величин теста, которое могло бы применяться как у здоровых детей, так и у детей с различными заболеваниями. Полученные референтные значения для Т6мх у здоровых детей учеными разных стран, показывают, что одним из очень важных показателей, влияющих на результаты теста — это этническая принадлежность и географические различия испытуемых, которые не объясняются антропометрическими факторами, и подтверждают невозможность представить единственное наилучшее эталонное значение для детей всех стран. Полученные данные Российскими учеными для детей онкологического профиля или больных детей с заболеваниями дыхательной системы, не могут применяться для здоровых детей и детей с другой патологией, что требует проведение исследования Т6мх на здоровых детях для уточнения контрольных значений и уравнений прогнозирования пройденного расстояния за 6 мин у здоровых детей.

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. Протокол исследования №1 был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» от 26 февраля 2021.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the sixminute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166 (1): 111-7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
2. Чикина С.А., Атаман К.С. Внелабораторные нагрузочные тесты // Астма и аллергия. – 2018. – №4. – С.17-21. [Chikina SA, Ataman KS. Vnelaboratornye nagruzochnye testy [Extralaboratory stress tests]. Astma i allergija [Asthma and Allergies]. 2018; (4):17-21. (In Russ.)].
3. Чикина С.А. Внелабораторные нагрузочные тесты при патологии органов дыхания // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – №1. – С.82-95. [Chikina SA. Vnelaboratornye nagruzochnye testy pri patologii organov dykhaniya [Pulmonology loading tests out of laboratories to estimate the patient physical state]. Kreativnaja hirurgija i onkologija [Creative surgery and oncology]. 2010; (1): 82-95. (In Russ.)].
4. Wasserman K; Hansen JE, Sue, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation. 1987; 7 (4): 189.
5. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. Clin Chest Med. 1994; 15 (2): 421-45.
6. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, et al. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. Chest.1995; 108 (2): 452-459. DOI: 10.1378/chest.108.2.452
7. Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. Eur Respir J. 1994; 7 (11): 2016-2020.
8. Morales FJ, Martínez A, Méndez M, et al. A shuttle walk test for assessment of functional capacity in chronic heart failure. Am Heart J. 1999; 138 (2 Pt 1): 291-298. DOI: 10.1016/s0002-8703(99)70114-6
9. Guyatt GH, Townsend M, Keller J, et al. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a randomized control trial. Respir Med. 1991; 85 Suppl B: 17-21; discussion 33-37.
10. Nosedá A, Carpioux JP, Prigogine T, Schmerber J. Lung function, maximum and submaximum exercise testing in COPD patients: reproducibility over a long interval. Lung. 1989; 167(4): 247-257. DOI: 10.1007/BF02714953
11. Чечельницкая С.М., Румянцев А.Г., Касаткин В.Н. и др. Особенности физического статуса детей 4–18 лет, лечившихся от гемобластозов и опухолей ЦНС // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 2. – С.227-234. [Chechelnitskaya SM, Rumyantsev AG, Kasatkin VN, et al. Osobennosti fizicheskogo statusa detei 4–18 let, lechivshikhsya ot gemoblastozov i opukholei TsNS [Peculiarities of the physical status of children aged 4-18 treated for hemoblastosis and CNS tumors]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Journal “Pediatria” named after G.N. Speransky]. 2019; 98 (2): 227-234. (In Russ.)].
12. Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020 – Т.19. – №4. – С.102-111. [Bubnova MG, Persyanova-Dubrova AL. Primenenie testa s shestiminutnoi khod'boi v kardioreabilitatsii [Six-minute walk test in cardiac rehabilitation]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2020; 19 (4): 102-111. (In Russ.)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2561
13. Михайловская Т.В., Назарова О.А., Довгальюк Ю.В., и др. Методологические подходы к оценке результатов теста с шестиминутной ходьбой у больных ишемической болезнью сердца // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20. – №3. – С.37-44. [Mikhailovskaya TV, Nazarova OA, Dovgalyuk YV, et al. Metodologicheskie podkhody k otsenke rezul'tatov testa s shestiminutnoi khod'boi u bol'nykh ishemicheskoi boleznyu serdtsa [Methodological issues of assessment of six-minute walk test in patients with coronary artery disease]. Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny [Bulletin of Rehabilitation Medicine]. 2021; 20 (3):37-44. (In Russ.)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-3-37-44
14. Чечельницкая С.М., Баербах А.В., Сарайкин Ю.В., и др. Применение теста 6-минутной ходьбы для оценки физической выносливости детей и подростков, лечившихся от онкологических заболеваний // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №6. [Chechelnitskaya SM, Baerbakh AV, Saraykin YV, et al. rimenenie testa 6-minutnoi khod'by dlya otsenki fizicheskoi vynoslivosti detei i podrostkov, lechivshikhsya ot onkologicheskikh zabolevaniy [Application of the test of 6-minute walking for estimation of the physical endurance of children and adolescents treated for oncological diseases]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education. Surgery]. 2018; (6). (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28343> (дата обращения: 24.10.2022).
15. Чикина С.Ю. Роль теста с 6-минутной ходьбой в ведении больных с бронхолегочными заболеваниями // Практическая пульмонология. – 2015. – № 4. – С.34-38. [Chikina SA. Rol' testa s 6-minutnoi khod'boi v vedenii bol'nykh s bronkholegochnymi zabolevaniyami [The role of the 6-minute walk test in the management of patients with bronchopulmonary

- diseases]. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical Pulmonology]. 2015; (4): 34-38. (In Russ.).
16. Михайловская Т.В., Мишина И.Е., Назарова О.А., и др. Способы оценки толерантности к физической нагрузке по результатам теста с шестиминутной ходьбой в ходе реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. – 2021. – Т.3. – №1. – С.4-10. [Mikhailovskaya TV, Mishina IE, Nazarova OA, et al. Sposoby otsenki tolerantnosti k fizicheskoi nagruzke po rezul'tatam testa s shestiminutnoi khod'boi v khode reabilitatsii patsientov s ishemicheskoi boleznyu serdtsa [Methods of evaluation of tolerance to physical activity based on six-minute walking test during outpatient rehabilitation of patients with ischemic heart disease]. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya reabilitatsiya* [Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation] 2021; 3(1): 4–10. (In Russ.). DOI: 10.36425/rehab64360
 17. Будневский А.В., Кравченко А.Я., Токмачев Р.Е., и др. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2020. – Т. 19. – №6. – С.106-116. [Budnevsky AV, Kravchenko AY, Tokmachev RE, et al. Diagnosticheskie, prognosticheskie i terapevticheskie vozmozhnosti ispol'zovaniya testa 6-minutnoi khod'by u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu [Diagnostic, prognostic and therapeutic potential of 6-minute walk test in patients with heart failure]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2020; 19(6): 106-116. (In Russ.). DOI:10.15829/1728-8800-2020-2460
 18. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. *Civil Aeromedical Research Institute US*. 1963; (53): 1-8.
 19. Cooper KH. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA*. 1968; 203: 201-204.
 20. Butland RJ, Pang J, Gross ER, et al. Two-, Six-, and 12-Minute Walking Tests in Respiratory Disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 284 (6329): 1607-8. DOI: 10.1136/bmj.284.6329.1607
 21. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*. 1985; 132 (8): 919-923.
 22. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six-minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 292: 653-655. DOI: 10.1136/bmj.292.6521.653
 23. Langenfeld H, Schneider B, Grimm W, et al. The six-minute walk-an adequate exercise test for pacemaker patients? *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990; 13(12Pt2): 1761-1765. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1990.tb06886.x
 24. Bernstein ML, Despars JA, Singh NP, et al. Reanalysis of the 12-minute walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994; 105 (1): 163–167.
 25. Leach RM, Davidson AC, Chinn S, et al. Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. *Thorax*. 1992; 47: 781–789.
 26. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158 (5 Pt 1): 1384-1387. DOI: 10.1164 / ajrcm.158.5.9710086.
 27. Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr*. 1996; 129: 362–366.
 28. Gulmans VA, Veldhoven N, Meer K, Helders P. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity *Pediatr Pulmonol*. 1996; 22(2): 85-89. DOI: 10.1002/(SIC1)1099-0496(199608)22:2<85:AID-PPUL1>3.0.CO;2-I
 29. Upton CJ, Tyrrell JC, Hiller EJ. Two-minute walking distance in cystic fibrosis *Arch Dis Child*. 1988; 63 (12): 1444-1448. DOI: 10.1136/adc.63.12.1444
 30. Li AM, Yin J, Yu CCW, Tsang T, et al. The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J*. 2005; 25 (6): 1057-1060. DOI: 10.1183/09031936.05.00134904
 31. Geiger R, Strasak A, Trembl B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007; 150 (4): 395-9, 399.e1-2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.12.052
 32. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child*. 2008; 93 (6): 464-468. DOI: 10.1136/adc.2007.123653
 33. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf CS, Viapiana G, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44 (12) :1174-1179. DOI: 10.1002/ppul.21062
 34. Saad HB, Prefaut C, Missaoui R, et al. Reference equation for 6-min walk distance in healthy North African children 6-16 years old. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44 (4): 316-324. DOI: 10.1002/ppul.20942
 35. D'silva C, Vaishali K, Venkatesan P. Six-minute walk test-normal values of school children aged 7-12 y in India: a cross-sectional study. *Indian J Pediatr*. 2012; 79 (5): 597-601. DOI: 10.1007/s12098-011-0559-x
 36. Klepper SE, Muir N. Reference values on the 6-minute walk test for children living in the United States. *Pediatr Phys Ther*. 2011; 23 (1): 32-40. DOI: 10.1097/PEP.0b013e3182095e44
 37. Gatica D, Puppo H, Villarroel G, et al. Reference values for the 6-minutes walking test in healthy Chilean children. *Rev Med Chil*. 2012; 140 (8): 1014-21. DOI: 10.4067/S0034-98872012000800007
 38. Foeldvari I, Himmelmann GW. Preliminary results for 6-minute walk values in healthy German children. *Pediatric Rheumatology*. 2011; 9 (Suppl 1): P74. DOI:10.1186/1546-0096-9-S1-P74
 39. Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, et al. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med*. 2013; 13: 49. DOI: 10.1186/1471-2466-13-49
 40. Kanburoglu MK, Fevzi Murat Ozdemir FM, Secil Ozkan S, Tunaoglu FS. Reference values of the 6-minute walk test in healthy Turkish children and adolescents between 11 and 18 years of age. *Respir Care*. 2014; 59 (9): 1369-1375. DOI: 10.4187/respcare.02891

41. Kahraman BÖ, Yüksel E, Nalbant A, et al. Reference values and prediction equation for the 6-minute walk test in healthy children aged 6–12 years old. *Turk J Med Sci.* 2019; 49 (4): 1126-1131. DOI: 10.3906/sag-1901-232
42. Kahraman BÖ, Yüksel E, Nalbant A, et al. Arm span as a predictor of the six-minute walk test in healthy children. *Braz J Phys Ther.* 2021; 25 (3): 281-285. DOI: 10.1016/j.bjpt.2020.07.003.
43. Chen CA, Chang CH, Lin MT, et al. Six-Minute Walking Test: Normal Reference Values for Taiwanese Children and Adolescents. *Acta Cardiol Sin.* 2015; 31 (3): 193-201. DOI: 10.6515/acs20140721d
44. de Assis Pereira Cacau L, Carvalho VO, Dos Santos Pin A, et al. TC6minBrasil Investigators; Authors of the TC6minBrasil study; Steering Committee: Reference Values for the 6-min Walk Distance in Healthy Children Age 7 to 12 Years in Brazil: Main Results of the TC6minBrasil Multi-Center Study. *Respir Care.* 2018; 63 (3): 339-346. DOI: 10.4187/respcare.05686
45. Vandoni M, Correale L, Puci MV, et al. Six-minute walk distance and reference values in healthy Italian children: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018; 13 (10): e0205792. DOI: 10.1371/journal.pone.0205792
46. Mylius CF, Paap D, Takken T. Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10 (12): 1335-1352. DOI: 10.1080/17476348.2016.1258305
47. Rodríguez-Núñez I, Mondaca F, Casas B, et al. Normal values of 6-minute walk test in healthy children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Rev Chil Pediatr.* 2018; 89 (1): 128-136. DOI: 10.4067/S0370-41062018000100128
48. Kasović M, Štefan L, Petrić V. Normative data for the 6-min walk test in 11–14 year-olds: a population-based study. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1): 297. DOI: 10.1186/s12890-021-01666-5
49. Guimarães ALA, Gomes Neto M, Carvalho VO. Can the use of reference values for the 6-min walk test from another country result in misinterpretation? *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57 (11): 2866-2867. DOI: 10.1002/ppul.26106
50. Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Six-minute walking test to assess exercise tolerance and cardiorespiratory responses during training program in children with congenital heart disease. *Int J Sports Med.* 2005; 26 (9): 756-62. DOI: 10.1055/s-2004-830558. PMID: 16237621
51. Paap E, van der Net J, Helders P J M, Takken T. Physiologic response of the six-minute walk test in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 53 (3): 351-356. DOI: 10.1002/art.21175
52. Cunha MT, Rozov T, de Oliveira RC, Jardim José R. Six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41 (7): 618-22. DOI: 10.1002/ppul.20308
53. Morinder G, Mattsson E, Sollander C, et al. Six-minute walk test in obese children and adolescents: reproducibility and validity. *Physiother Res Int.* 2009; 14 (2): 91-104. DOI: 10.1002/pri.428
54. Elmahgoub SS, Van de Velde A, Peersman W, et al. Reproducibility, validity and predictors of six-minute walk test in overweight and obese adolescents with intellectual disability. *Disabil Rehabil.* 2012; 34(10): 846-51. DOI: 10.3109/09638288.2011.623757
55. Andrade LB, Silva DA, Salgado TL, et al. Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children. *J Pediatr (Rio J).* 2014; 90 (3): 250-257. DOI: 10.1016/j.jped.2013.08.006

РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ

ГАМИРОВА РИММА ГАБДУЛЬБАРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8582-592X; Scopus Author ID 25422029100, Researcher ID N-6910-2013, RSCI Author ID 641154; канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, старший научный сотрудник НИЛ «Нейрокогнитивные исследования», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия, 420008, Кремлевская ул., д. 18, e-mail: r-gamirov@mail.ru

САФИНА АЙСЫЛУ РАДИКОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9986-3217, врач-невролог, отделение неврологии медико-санитарной части Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия, 420043, Чехова, 1А, e-mail: aisilu.khakimova.1995@mail.ru

ГОРОБЕЦ ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3859-5543; Scopus Author ID 56414621100, Researcher ID N-7983-2013, RSCI Author ID 728307, канд. филол. наук, доцент, психолог, зав. Центром патологии речи, зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, руководитель НИЛ «Нейрокогнитивные исследования», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия, 420008, Кремлевская ул., д. 18, e-mail: elena_gorobets@mail.ru

САФИНА ДИАНА РУСТЭМОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6466-4979; Scopus Author ID 57224137067, Researcher ID AAS-1754-2020, RSCI Author ID 57224137067, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия, 420008, Кремлевская ул., д. 18, email: safina_neuro@mail.ru

Реферат. Введение. Ранняя диагностика расстройств аутистического спектра у детей является важной клинической проблемой в связи с постоянно растущей частотой встречаемости данной патологии у детей. **Цель исследования** является комплексный анализ данных об особенностях биоэлектрической активности головного мозга у детей с расстройствами аутистического спектра, выявление значимости электроэнцефалографии при диагностике данных расстройств, включая возможность дифференцировать их подтипы. **Материал и методы.** Материалом для обзора явились научные статьи, проиндексированные в наукометрических российских и международных базах данных (Российский индекс научного цитирования, Scopus, Pubmed) за период с 1995 по 2022 год. **Результаты и их обсуждение.** Систематизированы данные, связанные с анализом информативности электроэнцефалографии у детей с расстройствами аутистического спектра, осуществляемой разными способами: с помощью визуальной (клинической) и количественной (статистической) оценок; в том числе изменения, обнаруживаемые с помощью спектрального анализа мощности волн различной частоты, при выявлении функциональных связей отдельных областей головного мозга, а также при использовании нелинейно-динамических методов оценки электроэнцефалографии, обсуждена теория «зеркальных нейронов» в связи с особенностями реактивности сенсомоторного ритма у детей с расстройствами аутистического спектра. **Заключение.** Наличие изменений на электроэнцефалограмме у детей с расстройствами аутистического спектра подтверждается, в особенности в период от 3 до 12 месяцев, хотя степень чувствительности методик их выявления на данном этапе представляется недостаточной для точной диагностики. Детям с аутистическими расстройствами необходимо рекомендовать динамическое электроэнцефалографическое наблюдение, особенно при выявлении субклинической эпилептиформной активности. Также стоит обращать внимание на изменения основных функциональных ритмов по мере роста и созревания ребенка. В целом, результаты электроэнцефалографии чаще более информативны, чем методы нейровизуализации, которые в большинстве случаев не выявляют органического поражения мозга при наличии явных отклонений в развитии у ребенка. Наиболее перспективными в настоящее время представляются нелинейные методы анализа электроэнцефалограмм.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, электроэнцефалография, ранняя диагностика, нейрофизиология, биоэлектрическая активность головного мозга.

Для ссылки: Гамирова Р.Г., Сафина А.Р., Горобец Е.А., Сафина Д.Р. Расстройства аутистического спектра у детей: диагностическая значимость электроэнцефалографии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.80-88. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).80-88.

AUTISM SPECTRUM DISORDER IN CHILDREN: DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY

GAMIROVA RIMMA G., ORCID ID: 0000-0002-8582-592X; Scopus Author ID 25422029100, Researcher ID N-6910-2013, RSCI Author ID 641154, C. Med. Sci., Associate Professor, Head of Department of Neurology with courses in psychiatry, clinical psychology and medical genetics, Senior Researcher of Neurocognitive Research Laboratory of Kazan Federal University, Kazan, Russia, 420008, Kremlyovskaya Street, 18, email: r-gamirov@mail.ru

SAFINA AISILU R., ORCID IR: 0000-0001-9986-3217; Neurologist of the Neurology Department, Medical Unit of Kazan Federal University; Kazan, Russia, 420043, Chekhov street, 1A, email: aisilu.khakimova.1995@mail.ru

GOROBETS ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-3859-5543; Scopus Author ID 56414621100

Researcher ID N-7983-2013, RSCI Author ID 728307, C. Philol. Sci., Associate Professor, Psychologist, Head of the Center for Speech Pathology, Head of the Department of Applied and Experimental Linguistics, Head of Neurocognitive Research Laboratory, Kazan Federal University, Kazan, Russia, 420008, Kremlyovskaya Street, 18, email: elena_gorobets@mail.ru

SAFINA DIANA R., ORCID ID: 0000-0002-6466-4979; Scopus Author ID 57224137067, Researcher ID AAS-1754-2020, RSCI Author ID 57224137067, C. Med. Sci., senior lecturer of Department of Neurology with courses in psychiatry, clinical psychology and medical genetics, Kazan Federal University, Kazan, Russia, 420008, Kremlyovskaya Street, 18, email: safina_neuro@mail.ru

Abstract. Introduction. Early diagnosis of autism spectrum disorder in children is significant clinical problem due to the ever-increasing incidence of this condition in children. **Aim.** The aim of the study is a comprehensive analysis of data on the features of the bioelectrical activity of the brain in children with autism spectrum disorders, identification of the electroencephalography significance in the diagnosis of these disorders, including the ability to differentiate their subtypes. **Material and Methods.** The materials for the review were scientific articles indexed in Russian and international databases (Russian Science Citation Index, Scopus, Pubmed) for the period from 1995 to 2022. **Results and discussion.** The article presents systematized data related to the analysis of electroencephalograms in children with autism spectrum disorder which is carried out in different ways: visual and quantitative. The authors analyzed the changes in the electroencephalograms obtained using spectral analysis, identifying the functional connections of different areas of the brain, with the implementation of non-linear assessment methods. The theory of «mirror neurons» was discussed in connection with the peculiarities of the sensorimotor rhythm reactivity in children with autism spectrum disorder. **Conclusion.** The presence of electroencephalographic changes in children with autism spectrum disorders is confirmed, especially in the period from 3 to 12 months, although the degree of the sensitivity of methods for their detection at this stage is insufficient for accurate diagnosis. Dynamic electroencephalographic monitoring should be recommended for children with autistic disorders, especially if subclinical epileptiform activity is detected. It is also worth paying attention to the change in functional rhythms in dynamics. In general, results of electroencephalography are often more informative than neuroimaging methods, which in most cases do not reveal organic brain damage in the presence of obvious developmental disorder in a child. The most promising at present are non-linear methods of electroencephalograms analysis.

Key words: Autism spectrum disorders, electroencephalography, early diagnosis, neurophysiology, bioelectrical activity of the brain.

For reference: Gamirova RG, Safina AR, Gorobets EA, Safina DR. Autism spectrum disorder in children: diagnostic significance of electroencephalography. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 80-88.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).80-88.

Введение. Расстройства аутистического спектра (РАС) — комплекс сложных гетерогенных дезинтегративных пожизненных расстройств, диагностируемых на основании преимущественно поведенческих симптомов, характеризующихся выраженным всесторонним дефицитом социального взаимодействия, вербального и невербального общения, а также повторяющимися стереотипными действиями и ограниченными интересами [1]. Актуальность проблемы РАС обусловлена не только растущей частотой встречаемости данной патологии развития у детей как в России, так и по всему миру, но и большим процентом инвалидизации этой группы пациентов [2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый сотый ребенок страдает РАС [3]. По мере того, как в последние годы продолжают исследования в области РАС, становится ясным, что этиология и течение этих расстройств очень разнообразны, РАС имеют различные когнитивные, поведенческие и неврологические подтипы [4]. Поиск биомаркеров для раннего выявления РАС является сложной задачей из-за вариабельности проявлений расстройств. Поскольку РАС преимущественно определяются поведенческими симптомами, нередко диагностировать их в возрасте до трех лет крайне затруднительно [5], и часто правильный диагноз устанавливается с большим опозданием. С целью диагностики и верификации РАС в настоящее время применяется целый ряд диагностических опросников и оценочных шкал [6, 7].

Надежные биомаркеры, с помощью которых на ранних этапах развития ребенка можно было бы выявить симптомы или предикторы РАС, могли бы быть полезны для своевременного комплексного коррекционного вмешательства [8].

Поскольку атипичное развитие мозга, приводящее к симптомам РАС, вероятно, предшествует атипичному поведению за несколько месяцев или

даже лет, критическое окно развития для раннего вмешательства может быть упущено, если диагностика или скрининг основаны исключительно на поведенческих особенностях. Это также подталкивает к поиску ранних биологических индикаторов, которые могли бы идентифицировать РАС в доклинической фазе. В работе R.W. Emerson и др. с помощью проведенной функциональной магнитно-резонансной томографии были продемонстрированы значительные различия в функциональных связях головного мозга 6-месячных детей, у которых впоследствии к 24 месяцам жизни был диагностирован РАС [9]. И хотя эти результаты являются многообещающими с научной точки зрения, в качестве скрининговых подобные методы в настоящее время недоступны. Для клинического использования скрининговый метод оценки развития мозга должен быть недорогим и простым в применении.

В то же время показатели биоэлектрической активности мозга, отражая изменяющееся функциональное состояние коры как в процессе ее развития в различные возрастные периоды, так и при аномальной работе нейронов, являются важными индикаторами заболеваний головного мозга. По сравнению с другими функциональными и нейровизуализационными методами исследования головного мозга метод электроэнцефалографии (ЭЭГ) имеет ряд преимуществ. В частности, данный метод является неинвазивным, отличается относительной простотой и высокой временной разрешающей способностью, в связи с чем считается наиболее предпочтительным в работе с детьми. Кроме того, преимуществом ЭЭГ-обследования является получение данных о функциональной активности мозга без необходимости обратной связи от пациента. Поэтому вне зависимости от интеллекта и/или состояния пациента этот метод позволяет получить информацию об особенностях процессов мозговой деятельности. Таким образом, ЭЭГ име-

ет потенциал для изучения нейрофизиологических механизмов РАС на самых ранних этапах развития мозга [10].

Цель данного обзора – анализ данных об особенностях биоэлектрической активности головного мозга детей с РАС, а также выявление диагностической значимости ЭЭГ при РАС, включая возможность дифференцировать подтипы этих расстройств.

Материал и методы. Материалом для обзора явились научные статьи, проиндексированные в наукометрических российских и международных базах данных (Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Scopus, Pubmed) за период с 1995 по 2022 год.

Результаты. Способы анализа ЭЭГ. Анализ ЭЭГ проводится с помощью визуального (клинического) либо с помощью количественного (статистического) подходов. Визуальный анализ ЭЭГ, как правило, применяется для клинической диагностики. С помощью визуальной оценки, проводимой врачом функциональной диагностики, определяют, соответствует ли ЭЭГ возрастной норме, обнаруживаются ли у пациента признаки диффузного или очагового поражения мозга, имеется ли эпилептиформная активность и т.д. Клинический анализ ЭЭГ имеет качественный характер и индивидуален, нередко базируется на морфологических характеристиках графоэлементов ЭЭГ.

Другим способом является количественный анализ ЭЭГ, где применяется статистическая обработка сигналов. Предметом анализа по результатам записи количественной ЭЭГ могут являться волны мозговой активности, уровень связанности отдельных мозговых структур, сложные динамические системы нейронных сетей [11]. Основой математического анализа ЭЭГ является преобразование Фурье. Количественный анализ ЭЭГ может представлять собой совокупность значений спектра мощности и амплитуды волн, при этом вычисляется спектральная плотность, что отражает распределение мощности по частотным составляющим изучаемого процесса в текущем времени и хорошо поддается статистической обработке [12]. В процессе онтогенеза частотный состав спектров мощности биоэлектрической активности мозга человека непрерывно меняется. Например, в ходе роста и созревания детского мозга наблюдается уменьшение числа медленноволновой активности дельта- и тета-диапазона и нарастание доли более быстрых альфа- и бета-волн [13]. Сначала изменения возникают в окципитальных областях мозга, а затем перестраиваются центральные и фронтальные области [14]. И, поскольку РАС являются патологией онтогенеза, предполагается, что нарушение развития мозга должно отражаться на его функциональной активности.

ЭЭГ-изменения, выявляемые у детей с РАС с помощью визуальной оценки. Несмотря на то, что визуальный анализ ЭЭГ считается достаточно субъективным, в клинической практике визуальная оценка сохраняет свою актуальность и практиче-

скую значимость. Оценка основных физиологических ритмов, их соответствия возрастным нормам, топографии помогает получить информацию об особенностях биоэлектрической активности головного мозга индивидуума. В совокупности с клиническими данными иногда при визуальной оценке можно, например, заподозрить некоторые синдромальные варианты РАС, имеющие специфические паттерны. В частности, при генетическом синдроме, связанном с дупликацией 15q11.2–13.1, на ЭЭГ выявляется высокоспецифический паттерн в виде низкоамплитудной диффузной бета-активности в состоянии бодрствования и сна [15].

Одной из задач визуального анализа является также определение наличия или отсутствия эпилептиформной активности. Согласно литературным данным у 25% людей с РАС диагностируется эпилепсия [16]. A.Yasuhara (2010), включивший в свое исследование 1014 пациентов с РАС, отмечает, что эпилепсия была диагностирована у 37% (375/1014), причем она преимущественно носила симптоматический фокальный характер [17]. У пациентов с высокой частотой эпилептических припадков обычно наблюдается более низкий IQ [17, 18].

В выборке из 5185 детей с РАС E.W.Viscidi и др. также продемонстрировали значительную связь между наличием приступов и когнитивными нарушениями [19], особенно если они возникли в первые 2 года, в период быстрого роста и созревания мозга [20,21].

Эпилептиформная активность на ЭЭГ без клинической манифестации эпилептических припадков (СЭА – субклиническая эпилептиформная активность) по данным разных авторов варьирует при РАС в пределах 15-60% [22, 23, 24, 25]. R.Tuchman рассматривает концепцию когнитивной эпилептиформной дезинтеграции, клинически проявляющуюся когнитивными и поведенческими нарушениями, аутистическими чертами, регрессом в развитии, а на ЭЭГ представляет собой продолженную СЭА очень высокого индекса (преимущественно в состоянии сна) без развития эпилептических припадков [22]. Но не у всех детей с РАС индекс субклинической эпилептиформной активности коррелирует с тяжестью симптомов. Исследование крупной выборки пациентов с РАС выявило паттерн продолженной СЭА только у 2,6 % детей, из них только у 3 пациентов был отмечен так называемый синдром аутистического эпилептиформного регресса (АЭР), кроме того, во всех случаях паттерн непрерывной СЭА на ЭЭГ регистрировался существенно позже регресса [26, 27].

Согласно исследованию A.Yasuhara до 86 % пациентов (870/1014) с РАС могут иметь эпилептиформную активность (включая тех, кто имеет эпилептические приступы и без их наличия). Интересно, что J.D.Lewine et al. с помощью магнитоэнцефалографии также обнаружили, что СЭА у пациентов с РАС регистрируется в пределах 82 % [28]. Эпилептиформные разряды у детей с РАС чаще всего реги-

стрируются в лобных отведениях (65,6%), включая переднефронтальную локализацию (Fp1 и Fp2), в средне-, задне-лобных (F3, F4, F7 и F8) и центральных (C3, Cz и C4) отведениях. Частота возникновения эпилептиформной активности в других областях, включая височные доли (T3, T4, T5, T6), теменные доли (P3, Pz, P4), затылочные доли (O1, O2) и мультифокальные спайки, составляет менее 10% [17].

Примечательно то, что только благодаря визуальной оценке (это невозможно осуществить при компьютеризированном количественном анализе) можно определить, что эпилептиформная активность у пациентов с РАС до 71% случаев может быть представлена особым морфологическим графоэлементом – доброкачественным эпилептиформным паттерном детства (ДЭПД) [29]. Высокая частота выявления ДЭПД у пациентов данной нозологии, вероятно, связана с общими патогенетическими механизмами врожденного нарушения развития и созревания мозга [30, 31]. К проблемам нерешенных вопросов коморбидности РАС и эпилепсии, РАС и СЭА неоднократно обращается в своих публикациях К.Ю.Мухин, он же призывает к осторожности в решении вопроса о назначении противоэпилептических средств пациентам с РАС при наличии на ЭЭГ СЭА и связанного с ней АЭР [32, 33].

Изменения, выявляемые у детей с РАС с помощью количественной оценки ЭЭГ. Принято считать, что РАС связаны не только с аномалиями нейронных связей [34], но и с нарушением работы сложных динамических систем [35], в связи с чем с помощью ЭЭГ неоднократно делаются попытки зарегистрировать эти изменения. Причем обе концепции (нейронной связи и нейронной динамики) взаимосвязаны между собой. Например, исследования сложных нейронных сетей показывают, что их свойства могут внезапно меняться даже при незначительных изменениях ключевых факторов с возникновением своего рода «пространственного динамического хаоса» [36, 37, 38].

Скальповые электроды ЭЭГ регистрируют суммарные потенциалы нескольких миллионов нервных клеток. В зависимости от частоты волны традиционно классифицируются по классическим диапазонам: дельта (0–4 Гц), тета (4–7,5 Гц), альфа (8–13,5 Гц), бета (14–30 Гц) и гамма (30–100 Гц), каждая из которых имеет определенную физиологию, функцию и топографию в коре головного мозга [39]. Количественный анализ ЭЭГ включает спектральный анализ, анализ функциональных связей и информационной динамики [40, 41], с помощью которых ведется поиск количественных показателей, связанных с измененным поведением при РАС.

Изменения ЭЭГ у детей при спектральном анализе. Применяя традиционный спектральный анализ мощности для обнаружения ранних биомаркеров аутизма, A.L.Tierney и др. показали, что снижение мощности во всех диапазонах частот регистрировалось у детей с высоким риском РАС до 12-месячного возраста, но не предсказывало

специфические исходы РАС [42]. A.R.Levin и др. приходят к выводу о том, что младенцы с высоким риском РАС подвержены повышенному риску возникновения других нарушений развития, из них наиболее частотны нарушения речи. Авторы приводят данные, согласно которым снижение мощности альфа-ритма в лобных областях в 3-месячном возрасте может быть предиктором наличия задержки развития экспрессивной речи к году. Не получено статистически значимых доказательств того, что эта связь сохраняется на втором и третьем годах жизни, однако, с точки зрения авторов, необходимо расширить выборку 18-, 24- и 36-месячных детей, чтобы получить более точные данные [43].

Вычисляя спектральные амплитуды во всех диапазонах частот, A.S.Chan et al. обнаружили их значительное увеличение у пациентов с РАС. Более того, с помощью анализа дискриминантной функции исследователи показали, что наличие избыточной бета-активности обладает высокой специфичностью (98,1%) и чувствительностью (77,8%) при дифференциации лиц с РАС и без РАС [44]. Увеличение абсолютной мощности гамма-активности при РАС по сравнению с субъектами без РАС было зарегистрировано A.Sheikhani и др., проводившими исследование своих участников в различных условиях и получившими статистически значимое увеличение мощности гамма-волн, особенно при пассивном бодрствовании с открытыми глазами [45]. Позже E. van Diessen et al. подтвердили увеличение мощности гамма-активности в популяции РАС, особенно в лобной, теменной и височной областях головного мозга в состоянии бодрствования с открытыми глазами [46]. Т.А.Строганова и др. получили такой же результат, используя задачу визуального внимания [47], в то время как E.L.Lushchekina et al. аналогичный вывод получили в исследовании, включавшем выполнение когнитивной задачи [48].

Л.П. Якупова с соавт. считают, что различные подтипы РАС имеют свои специфические ЭЭГ-характеристики, коррелирующие с клинической картиной, что, по мнению исследователей, можно использовать для оценки тяжести и прогноза, а также в качестве дополнительного теста при дифференциальной диагностике разновидностей РАС. Например, при синдроме Аспергера, высокофункциональном варианте РАС, динамическая оценка изменений ЭЭГ уже в возрасте 3-4 лет позволила выявить, что у 40% детей регистрировался усиленный по спектральной мощности альфа-ритм частотой 10 Гц и выше. При синдроме Каннера у детей младшего возраста отмечалась задержка созревания корковой ритмики, снижение индекса альфа-колебаний [49]. Повышенная дельта-активность у детей с поведенческими расстройствами в сравнении с детьми, не имеющими подобных нарушений, может указывать на незрелость нервной системы [50,51].

Измерения спектрального анализа сильно зависят от возраста мозга и траекторий развития. Например, у типично развивающихся детей распределение мощности имеет тенденцию смещаться

в сторону более высоких частот с возрастом, при этом относительная мощность более низких частот снижается [52]. Таким образом, возраст, условия проведения исследования, наличие артефактов и другие факторы также влияют на ЭЭГ и имеют большое значение при интерпретации результатов, а значит, должны учитываться при проведении сравнений. Важно также учитывать, принимают ли пациенты лекарства [53]. Различные виды лекарственных средств могут влиять на сигнал ЭЭГ. Например, многие пациенты с РАС, получающие противоэпилептические препараты, демонстрируют аномальную топографию мозга, особенно в гамма-диапазоне [54]. Возможно, различия в дизайнах исследований, недоучет всех перечисленных факторов обуславливает в конечном счете противоречивость результатов спектрального анализа у разных исследователей.

Анализ ЭЭГ на выявление функциональных связей и РАС. Исследование Е.В.Ореховой и др., основанное на выявлении функциональных связей отдельных областей головного мозга, указывает на значительные различия между детьми с РАС и нормотипичными детьми, заключающиеся в наличии выраженной связи между лобными и центральными областями в диапазоне альфа-ритма [55]. В другом исследовании D.S.Cantor et al., регистрируя ЭЭГ при пассивном бодрствовании с открытыми глазами, обнаружили как внутрислоушарное, так и межполушарное снижение связи в альфа-диапазоне [56]. A.W. Buckley et al. провели ЭЭГ-исследование детей в возрасте 2–6 лет в состоянии сна и обнаружили увеличение когерентности волн у пациентов с РАС по сравнению с нейротипичными детьми в лобно-теменных областях, особенно в состоянии медленного сна [57]. M.Murias с коллегами выявили значительное превышение связности в тета-диапазоне в лобных и височных областях левого полушария [58]. R. Soben также показывает снижение фронтальной и височной когерентности волн в тета-диапазоне [59]. При этом важно, что находки одних исследователей не подтверждаются данными других авторов. Возможно, подобная противоречивость результатов также связана с неодинаковыми условиями записи ЭЭГ и возрастными различиями участников.

Особенности ЭЭГ при РАС, выявленные с помощью нелинейных методов оценки. В исследованиях последнего десятилетия используются методы, основанные на теории информационной динамики, включающей несколько подходов к анализу ЭЭГ, которые базируются на математических концепциях и теории динамических систем, где применяют алгоритмы машинного обучения и математических классификаторов, используя нейронные сети для обнаружения значимых корреляций между нелинейными признаками и нейронными изменениями или поведением [60, 61, 62]. Новые методы оценки ЭЭГ, такие как, например, использование фрактального анализа или многомасштабной энтропии, измеряют не традиционные полосы частот, а «шкалы» [63]. Во всех опубликованных исследованиях,

где для анализа ЭЭГ использовали нелинейные методы, обнаружено достоверное различие между нейротипичными группами и субъектами с РАС [64, 65, 66, 67].

A. Catarino и др. обнаружили значительное снижение многомасштабной энтропии у участников с диагнозом РАС по сравнению с контрольной группой преимущественно в височно-теменных и затылочных областях мозга [64]. W.J.Bosl и др. исследовали детей в возрасте от 3 мес. до 12 мес., имеющихотягощенный по аутизму семейный анамнез, и, используя нелинейные способы анализа, также обнаружили различия в многомасштабной энтропии, которые предшествовали клиническим признакам РАС, появившимся позже только к концу второго года жизни [67], что доказывает, что РАС – расстройство, характеризующееся потерей навыков социального общения в период от 9 до 24 месяцев и определяющееся на основе изменений траекторий развития в нескольких областях [68]. Нелинейный анализ сигналов ЭЭГ дает возможность проанализировать информацию, которая значительно отличается у детей с РАС уже в возрасте 3 месяцев, причем эти различия необходимо фиксировать в определенном возрасте. Так, оценку сигналов в левой височной области целесообразнее проводить в возрасте 3-9 месяцев, в 12 же месяцев различия уже не являются значительными, оценку правой височно-теменной области – в возрасте от 9 до 36 месяцев, оценку лобных областей – в возрасте от 12 до 36 месяцев. O. Gurau и др. в систематическом обзоре методов анализа ЭЭГ для выявления риска РАС приходят к выводу, что в настоящее время текущий анализ сигналов ЭЭГ не способен идентифицировать детей с РАС с достаточной чувствительностью или специфичностью, чтобы быть клинически полезным [69]. В то же время потенциал использования ЭЭГ в качестве функционального метода визуализации мозга продолжает улучшаться по мере разработки новых методов анализа и извлечения информации из биофизических сигналов. Методы анализа сложных временных рядов, созданных такими сложными сетями, как мозг, показали себя многообещающими в качестве раннего биомаркера РАС; вероятно, они могут позволить сделать вывод о структурных различиях сети на основе измерений временных рядов [70].

Сенсомоторный ритм и теория «зеркальных нейронов». Согласно одной из теорий в основе аутистического расстройства может лежать аномальная работа сети «зеркальных» нейронов [71], отвечающих за имитационное поведение, формирование коммуникации и социальных навыков. Предполагается, что в основе нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих процессы обучения, лежит имитационное поведение, что отражается на реактивности сенсомоторного ритма (СМР), который взаимосвязан с функционированием зеркальных нейронов [72, 73, 74, 75]. Волны в частотном диапазоне альфа-ритма, регистрируемые над сенсомоторными областями, называют сенсомоторным,

или мю-ритмом (СМР) [76]. Степень подавления мю-волн тесно связана со способностью имитировать движения и выражения лица, а также со степенью близости с наблюдаемым человеком [77]. У нормотипичных детей при выполнении различных манипуляций руками регистрируется значительная супрессия СМР на ЭЭГ. Однако в эксперименте при наблюдении за движениями и выполнении имитационных движений пациенты с РАС демонстрировали значительно меньшую редукцию аркообразных мю-волн [78]. Этот дифференциальный паттерн активности во время подражания и действия может объяснить сниженную способность людей с РАС к проявлению эмпатии [79], а также свидетельствовать о взаимосвязи между РАС и дисфункцией сети зеркальных нейронов.

Заключение. Результаты многих исследований подтверждают наличие изменений на ЭЭГ у пациентов с РАС, но степень чувствительности методик их выявления недостаточна, чтобы помочь в постановке четкого безошибочного диагноза. Тем не менее, всем пациентам с аутистическими расстройствами необходимо рекомендовать динамическое ЭЭГ-наблюдение, так как в зависимости от стадии и степени заболевания электроэнцефалографическая картина может варьировать от легких до тяжелых нарушений у одного и того же пациента, особенно если речь идет о коморбидности с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ либо с эпилепсией [80]. Также при диагностике РАС стоит обращать внимание на изменение функциональных ритмов в динамике, что может помочь в отношении прогноза. Будущие исследования с более крупными выборками пациентов и более надежным дизайном исследований не только могут обеспечить более высокую чувствительность в регистрации изменений у пациентов с РАС, но и, вероятно, проложит путь для разработки новых методов и алгоритмов диагностики. В любом случае результаты ЭЭГ чаще являются более информативными, чем методы нейровизуализации, которые чаще не подтверждают органического поражения мозга. Наиболее перспективными в настоящее время видятся нелинейные методы исследования ЭЭГ, описанные в литературе как имеющие «неизвестный, но предполагаемый высокий потенциал» [81].

Прозрачность исследования. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета» (Приоритет-2030).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rosello B, Berenguer C, Baixauli I, et al. Theory of Mind Profiles in Children With Autism Spectrum Disorder: Adaptive/Social Skills and Pragmatic Competence.

Front Psychol. 2020; 11:567401. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.567401

2. Мукаетова-Ладинска Е.Б., Симашкова Н.В., Мукаетова М.С. и др. Расстройства аутистического спектра у детей и взрослых: подходы к проблеме в разных странах // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, №12. – С. 92-99. [Mukaetova-Ladinska EB, Simashkova NV, Mukaetova MS, et al. Rasstroistva autisticheskogo spektra u detei i vzroslykh: podkhody k probleme v raznykh stranakh [Autism spectrum disorders in children and adults: the experience of reserches from different countries]. Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2018; 118 (12): 92-99. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201811812192
3. Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, et al. Global prevalence of autism: a systematic review update. Autism Res. 2022; 1-13. DOI: 10.1002/aur.2696
4. Amaral DG, Li D, Libero L, et al. In pursuit of neurophenotypes: the consequences of having autism and a big brain. Autism Res. 2017; 10: 711–722. DOI: 10.1002/aur.1755
5. Sheldrick RC, Garfinkel D. Is a Positive Developmental-Behavioral Screening Score Sufficient to Justify Referral? A Review of Evidence and Theory. Acad Pediatr. 2017; 17: 464–470. DOI: 10.1016/j.acap.2017.01.016
6. Lord C, Risi S, Lambrecht L, et al. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. J Autism Dev Disord. 2000; 30 (3): 205–223. DOI: 10.1023/A:1005592401947
7. Gotham K, Pickles A, Lord C. Standardizing ADOS scores for a measure of severity in autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord. 2009; 39: 693–705. DOI: 10.1007/s10803-008-0674-3
8. Reiersen AM. Early Identification of Autism Spectrum Disorder: Is Diagnosis by Age 3 a Reasonable Goal? Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2017; 56: 284–285. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.02.003
9. Emerson RW, Adams Ch, Nishino T, et al. Functional neuroimaging of high-risk 6-month-old infants predicts a diagnosis of autism at 24 months of age. Sci Transl Med. 2017; 9 (393): 2882. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag2882
10. Nowicka A, Cygan H, Tacikowski P. Name recognition in autism: EEG evidence of altered patterns of brain activity and connectivity. Mol. Autism. 2016; 7 (1): 38. DOI: 10.1186/s13229-016-0102-z
11. Sato JR, Vidal M, de Siqueira Santos S, et al. Complex Network Measures in Autism Spectrum Disorders. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform. 2018; 15 (2): 581-587. DOI: 10.1109/TCBB.2015.2476787
12. Chikhi S, Matton N, Blanchet S. EEG power spectral measures of cognitive workload: a meta-analysis. Psychophysiology. 2022; 59 (6): e14009. DOI: 10.1111/psyp.14009
13. Kaminska A, Eisermann M, Plouin P. Child EEG (and maturation). Handb Clin Neurol. 2019; 160: 125-142. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00008-4

14. Wang J, Barstein J, Ethridge LE, et al. Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord.* 2013; 5 (1): 24. DOI: 10.1186/1866-1955-5-24
15. Arkilo D, Devinsky O, Mudigoudar B, et al. Electroencephalographic patterns during sleep in children with chromosome 15q11.2–13.1 duplications (Dup15q). *Epilepsy Behav.* 2016; 57(PtA): 133–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.02.010
16. Spence SJ, Schneider MT. The Role of Epilepsy and Epileptiform EEGs in Autism Spectrum Disorders. *Pediatric Research.* 2009; 65(6): 599–606. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31819e7168
17. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain and Development.* 2010; 32 (10): 791–798. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.08.010
18. Gamirova R, Shaimardanova R, Ziganshina L. Pharmacoepidemiology of antiepileptic drugs in children: comparative analysis of efficacy and safety. *International Journal of Risk and Safety in Medicine.* 2012; 24 (3): 179–185. DOI: 10.3233/JRS-2012-0565
19. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e67797. DOI: 10.1371/journal.pone.0067797
20. Tuchman R. Autism and epilepsy: what has regression got to do with it? *Epilepsy Curr.* 2006; 6: 107–11. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2006.00113.x
21. Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci.* 2008; 28: 12176–82. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3479-08.2008
22. Tuchman R, Cuccaro M, Alessandri M. Autism and epilepsy: historical perspective. *Brain and Development.* 2010; 32 (9): 709–718. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.04.008
23. Tuchman R, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics.* 1997; 99: 560–566. DOI: 10.1542/peds.99.4.560
24. Chez MG, Chang M, Krasne V, et al. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 267–71. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.11.001
25. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav.* 2005; 7 (4): 652–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.08.008
26. Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, et al. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 2010; 32 (9): 783–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.07.003
27. Mantovani JF. Autistic regression and Landau-Kleffner syndrome: progress or confusion? *Devel Med Child Neurol.* 2000; 42: 349–53. DOI: 10.1017/s0012162200210621
28. Lewine JD, Andrews R, Chez M, et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 1999; 104 (3): 405–18. DOI: 10.1542/peds.104.3.405
29. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Холин А.А. и др. Эпилепсия и аутизм. Данные собственного исследования // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* - 2013. - Т. 5, №1S. - С.19–23. [Voronkova KV, Pylaeva OA, Kholin AA, et al. Epilepsiya i autizm. Dannyye sobstvennogo issledovaniya [Epilepsy and autism. Own results]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics]. 2013; 5 (S1): 19–23. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2483
30. Capdevila OS, Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, et al. Prevalence of epileptiform activity in healthy children during sleep. *Sleep Med.* 2008; 9 (3): 303–309. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.03.024
31. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia.* 2006; 47 (2): 394–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00434.x
32. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия // *Русский журнал детской неврологии.* - 2012. - Т. 7, №1. - С.3–20. [Mukhin KY. Kognitivnaya epileptiformnaya dezintegratsiya: definitsiya, diagnostika, terapiya [Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, therapy]. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* [Russian Journal of Child Neurology]. 2012; 7 (1): 3–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2012-7-1-3-20
33. Кузьмич Г.В., Синельникова А.Н., Мухин К.Ю. Дискуссионные вопросы коморбидности аутизма и эпилепсии: субклиническая эпилептиформная активность и аутистический эпилептиформный регресс // *Русский журнал детской неврологии.* - 2019. - Т. 14, №1. - С.40–48. [Kuzmich GV, Sinelnikova AN, Mukhin KY. Diskussionnyye voprosy komorbidnosti autizma i epilepsii: subklinicheskaya epileptiformnaya aktivnost i autisticheskiy epileptiformnyy regress [Controversial issues in comorbidity between epilepsy and autism: subclinical epileptiform activity and autistic epileptiform regression]. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* [Russian Journal of Child Neurology]. 2019; 14 (1): 40–48. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-40-48
34. Boutros NN, Lajiness-O'Neill R, Zillgitt A, et al. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatr Electrophysiol.* 2015; 1 (1): 1–20. DOI:10.1186/S40810-014-0001-5
35. Perez Velazquez JL, Galan RF. Information gain in the brain's resting state: a new perspective on autism. *Front Neuroinformatics.* 2013; 7: 37. DOI: 10.3389/fninf.2013.00037
36. Motter A, Albert R. Networks in motion. *Phys Today.* 2012; 65 (4): 43–8. DOI: 10.1063/PT.3.1518
37. Lippe S, Kovacevic N, McIntosh AR. Differential maturation of brain signal complexity in the human auditory and visual system. *Front Hum Neurosci.* 2009; 3: 48. DOI: 10.3389/neuro.09.048.2009
38. Takahashi T. Complexity of spontaneous brain activity in mental disorders. *Prog Neuropsychopharmacol*

- Biol Psychiatry. 2013; 45: 258–66. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.001
39. Catarino A, Churches O, Baron-Cohen S, et al. Atypical EEG complexity in autism spectrum conditions: a multiscale entropy analysis. *Neurophysiol Clin*. 2011; 122 (12): 2375–83. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.05.004
 40. Wen D, Zhou Y, Li X. A critical review: coupling and synchronization analysis methods of EEG signal with mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7: 54. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00054
 41. Rapp PE, Keyser DO, Albano A, et al. Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods. *Front Hum Neurosci*. 2015; 9: 11. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00011
 42. Tierney AL, Gabard-Durnam L, Vogel-Farley V, et al. Developmental trajectories of resting EEG power: an endophenotype of autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2012; 7: e39127. DOI: 10.1371/journal.pone.0039127
 43. Levin AR, Varcin KJ, O’Leary HM, et al. EEG Power at 3 Months in Infants at High Familial Risk for Autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2017; 9: 1–13. DOI: 10.1186/s11689-017-9214-9
 44. Chan AS, Leung WW. Differentiating autistic children with quantitative encephalography: a 3-month longitudinal study. *J Child Neurol*. 2006; 21 (5): 391–9. DOI: 10.1177/08830738060210050501
 45. Sheikhan A, Behnam H, Noroozian M, et al. Abnormalities of quantitative electroencephalography in children with Asperger disorder in various conditions. *Res Autism Spectr Disord*. 2009; 3 (2): 538–46. DOI: 10.1016/j.rasd.2008.11.002
 46. Van Diessen E, Senders J, Jansen FE, et al. Increased power of resting-state gamma oscillations in autism spectrum disorder detected by routine electroencephalography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 265 (6): 537–40. DOI: 10.1007/s00406-014-0527-3
 47. Stroganova TA, Nygren G, Tsetlin MM, et al. Abnormal EEG lateralization in boys with autism. *Neurophysiol Clin*. 2007; 118 (8): 1842–54. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.05.005
 48. Lushchekina E, Podreznaya E, Lushchekin V, et al. Comparative studies of EEG theta and gamma rhythms in normal children and children with early childhood autism. *Neurosci Behav Physiol*. 2014; 44 (8): 902–8. DOI: 10.1007/s11055-014-9999-x
 49. Якупова Л.П., Симашкова Н.В. Связь нарушений ЭЭГ с клиническими особенностями расстройств аутистического спектра // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. — 2016. — Т. 3, №2. — С.134-7. [Yakupova LP, Simashkova NV. Svyaz narusheniy EEG s klinicheskimi osobennostyami rassstroystv autisticheskogo spektra [Communication of EEG disturbances with clinical features of autism spectrum disorders]. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti* [Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region]. 2016; 3 (2): 134-7 (in Russ.)].
 50. Najjar R, Brooker RJ. Delta-beta coupling is associated with paternal caregiving behaviors during preschool. *Int J Psychophysiol*. 2017; 112: 31-39. DOI: 10.1016/j.jpsycho.2016.11.014
 51. Kujawa A, Brooker RJ. Methods and metrics for EEG/ERP assessment of emotion and cognition in young children. *Dev Psychobiol*. 2022; 64 (6): e22284. DOI: 10.1002/dev.22284
 52. Gasser T, Verleger R, Bächer P, et al. Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988; 69 (2): 91–9. DOI: 10.1016/0013-4694(88)90205-2
 53. Гамирова Р.Г., Горобец Е.А., Ахутина Т.В., Есин Р.Г. Влияние противоэпилептических средств на когнитивные функции у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, №5. – С.130-134. [Gamirova RG, Gorobets EA, Ahutina TV, Esin RG. Vliyaniye protivoepilepticheskikh sredstv na kognitivnyye funktsii u detey i podrostkov [Impact of Antiepileptic Drugs on Cognitive Functions in Children and Adolescents]. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2018; 63 (5): 130–134 (in Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-130-134
 54. Arzy S, Allali G, Brunet D, et al. Antiepileptic drugs modify power of high EEG frequencies and their neural generators. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (10): 1308–12. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03018.x
 55. Orekhova EV, Elsabbagh M, Jones EJM, et al. EEG hyper-connectivity in high-risk infants is associated with later autism. *J Neurodev Disord*. 2014; 6 (1): 1–11. DOI: 10.1186/1866-1955-6-40
 56. Cantor DS, Thatcher RW, Hrybyk M, et al. Computerized EEG analyses of autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1986; 16 (2): 169–87. DOI: 10.1007/BF01531728
 57. Buckley AW, Scott R, Tyler A, et al. State-dependent differences in functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *EBioMedicine*. 2015; 2 (12): 1905–15. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.004
 58. Murias M, Webb SJ, Greenson J, et al. Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry*. 2007; 62 (3): 270–3. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.11.012
 59. Coben R, Clarke AR, Hudspeth W, et al. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Neurophysiol Clin*. 2008; 119 (5): 1002–9. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.01.013
 60. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2005; 71 (2): 021906. DOI: 10.1103/PhysRevE.71.021906
 61. Al-Fahoum AS, Al-Fraihat AA. Methods of EEG signal features extraction using linear analysis in frequency and time-frequency domains. *ISRN Neurosci*. 2014; 2014: 730218. DOI: 10.1155/2014/730218
 62. Billeci L, Sicca F, Maharatna K, et al. On the application of quantitative EEG for characterizing autistic brain: a systematic review. *Front Hum Neurosci*. 2013. 5 (7): 442. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00442
 63. Okazaki R, Takahashi T, Ueno K, et al. Changes in EEG complexity with electroconvulsive therapy in a patient with autism spectrum disorders: a multiscale entropy

- approach. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 106. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00106
64. Catarino A, Churches O, Baron-Cohen S, et al. Atypical EEG complexity in autism spectrum conditions: a multiscale entropy analysis. *Neurophysiol Clin.* 2011; 122 (12): 2375–83. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.05.004
 65. Eldridge J, Lane AE, Belkin M, et al. Robust features for the automatic identification of autism spectrum disorder in children. *J Neurodev Disord.* 2014; 6 (1): 12. DOI: 10.1186/1866-1955-6-12
 66. Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A. Fractality and a wavelet-chaos-neural network methodology for EEG-based diagnosis of autistic spectrum disorder. *J Clin Neurophysiol.* 2010; 27 (5): 328–33. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3181f40dc8
 67. Bosl WJ, Tager-Flusberg H, Nelson CA. EEG Analytics for Early Detection of Autism Spectrum Disorder: A data-driven approach. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 6828. DOI: 10.1038/s41598-018-24318-x
 68. Tager-Flusberg H. The origins of social impairments in autism spectrum disorder: studies of infants at risk. *Neural Networks.* 2010; 23 (8-9): 1072-6. DOI: 10.1016/j.neunet.2010.07.008
 69. Gurau O, Bosl WJ, Newton CR. How Useful Is Electroencephalography in the Diagnosis of Autism Spectrum Disorders and the Delineation of Subtypes: a Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2017; 8: 121. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00121
 70. Gao Z, Jin N. Complex network from time series based on phase space reconstruction. *Chaos.* 2009; 19: 033137. DOI: 10.1063/1.3227736
 71. Andreou M, Skrimpa V. Theory of Mind Deficits and Neurophysiological Operations in Autism Spectrum Disorders: a Review. *Brain Sci.* 2020; 10 (6): 393. DOI: 10.3390/brainsci10060393
 72. Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, et al. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005; 24 (2): 190-8. DOI: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.014
 73. Williams JH. Self-other relations in social development and autism: multiple roles for mirror neurons and other brain bases. *Autism Res.* 2008; 1 (2): 73-90. DOI: 10.1002/aur.15
 74. Raymaekers R, Wiersma JR, Roeyers H. EEG study of the mirror neuron system in children with high functioning autism. *Brain Res.* 2009; 1304: 113-21. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.09.068
 75. Aaronson B, Estes A, Rogers SJ, et al. The Early Start Denver Model Intervention and Mu Rhythm Attenuation in Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2022; 52 (7): 3304-3313. DOI: 10.1007/s10803-021-05190-7
 76. Кайда А.И., Михайлова А.А., Эйсмонт Е.В. и др. Реактивность μ -ритма ЭЭГ у детей при имитации движений визуальных образов биологического и небиологического происхождения // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2020. – No2. – С.67–75. [Kayda AI, Mikhaylova AA, Eysmont EV, et al. Reaktivnost μ -ritma EEG u detey pri imitatsii dvizheniy vizualnykh obrazov biologicheskogo i nebiologicheskogo proiskhozhdeniya [EEG μ -rhythm reactivity in children during imitation pf biological and non-biological motion]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of Russian State Medical University].* 2020; 2: 67-75 (in Russ.)). DOI: 10.24075/vrgmu.2020.019
 77. Holtmann M, Steiner S, Hohmann S, et al. Neurofeedback in autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53 (11): 986-93. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04043.x
 78. Bernier R, Dawson G, Webb S, et al. EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain and Cognition.* 2007; 64 (3): 228-237. DOI: 10.1016/j.bandc.2007.03.004
 79. Gyawali S, Patra BN. Autism spectrum disorder: trends in research exploring etiopathogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 73 (8): 466-475. DOI: 10.1111/pcn.12860
 80. Rapp PE, Keyser DO, Albano A, et al. Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods. *Frontiers in human neuroscience.* 2015; 9:11. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00011
 81. Белоусова М.В., Гамирова Р.Г., Прусаков В.Ф. Клинико-электроэнцефалографические особенности детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих речевые нарушения // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. -2014 – Т.3, № 84. - С. 38-42. [Belousova MV, Gamirova RG, Prusakov VF. Kliniko-elektroencefalograficheskie osobennosti detej s rasstrojstvami autisticheskogo spektra, imeyushchih rechevye narusheniya [Clinical and electroencephalographic features of children with autism and speech disorders] *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii [Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology].* 2014; 3 (84): 38-42 (in Russ.)). https://elibrary.ru/download/elibrary_22456206_18314950.pdf

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ МОЧЕТОЧНИКОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА НОВЫХ КАМНЕИЗГОНЯЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

ЗЯПБАРОВ АЙНУР МАСХУТОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8388-9172; аспирант кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: zyapbarov43@gmail.com

ЗИГАНШИН АЙРАТ УСМАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9087-7927, докт. мед. наук, профессор, зав. каф. кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: ayrat.ziganshin@kazangmu.ru

Реферат. Введение. Изучение нейромедиаторной регуляции мочеточников позволяет лучше понимать функцию мочеточников не только в норме, но и также механизм развития почечной колики, одного из самого распространенного острого состояния в урологии. Более того, основным видом лечения почечной колики является медикаментозная терапия, назначаемая с целью купирования болевого синдрома, а также медикаментозная камнеизгоняющая терапия, которая постепенно пополняется новыми лекарственными препаратами. **Цель исследования** - обзор актуальной информации о нейромедиаторной регуляции функции мочеточников. **Материал и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных исследованию нейромедиаторной регуляции функции мочеточников в норме и при патологических состояниях. **Результаты и их обсуждение.** На сегодняшний день наиболее изученной является роль альфа- и бета- адренорецепторов, холинорецепторов, также хорошо изучен механизм действия ингибиторов циклооксигеназы и блокаторов Ca каналов. Лекарственные препараты, относящиеся к вышеперечисленным группам широко и с успехом продолжают применяться в клинической практике, в том числе и в неотложной урологии, а также продолжают пополняться новыми представителями данных групп лекарственных средств. В последнее время появляются новые клинические данные об эффективности применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, продолжает изучаться роль серотониновых рецепторов в мочеточниках. Еще одним интересным направлением является изучение роли P2-рецепторов в нормальной функции мочеточников, а также при патологии. Широкая экспрессия всех известных подтипов P2-рецепторов на клетках мочеточников, а также высвобождение аденозинтрифосфорной кислоты клетками уротелия при повышении внутримочеточникового давления позволяет предполагать их важную роль в сократительной активности мочеточников. **Выводы.** Воздействие на P2-рецепторы мочеточников может стать одним из перспективных направлений поиска и создания новых камнеизгоняющих препаратов нового механизма действия. В статье рассмотрены роли вышеперечисленных рецепторов и ферментов в нейромедиаторной регуляции мочеточников.

Ключевые слова: нейромедиаторная регуляция мочеточников, P2-рецепторы, уротелий, камнеизгоняющая терапия, экспрессия рецепторов.

Для ссылки: Зяпбаров А.М., Зиганшин А.У. Особенности нейромедиаторной регуляции функции мочеточников и перспективы поиска новых камнеизгоняющих препаратов // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.89-94. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).89-94.

FEATURES OF NEUROTRANSMITTER REGULATION OF URETERAL FUNCTION AND PROSPECTS FOR THE SEARCH FOR NEW STONE-REMOVING DRUGS

ZYAPBAROV AINUR M., ORCID ID: 0000-0001-8388-9172; postgraduate student Department of Pharmacology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; e-mail: zyapbarov43@gmail.com

ZIGANSHIN AYRAT U., ORCID ID: 0000-0002-9087-7927; D. Med. Sci., professor., Head of the Department of Pharmacology, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; e-mail: ayrat.ziganshin@kazangmu.ru

Abstract. Introduction. The study of the neurotransmitter regulation of the ureters allows a better understanding of the function of the ureters, not only in the norm, but also the mechanism of development of renal colic, one of the most common acute conditions in urology. Moreover, the main type of treatment for renal colic is drug therapy used to relieve pain, as well as drug stone expelling therapy, which is gradually replenished with new drugs. **Aim.** The aim of the study is to review current information on the neurotransmitter regulation of the ureters. **Material and Methods.** A review current information on the neurotransmitter regulation of the ureters was carried out. **Results and discussion.** To date, the role of alpha- and beta-adrenergic receptors, cholinergic receptors is the most studied, the mechanism of action of cyclooxygenase inhibitors and Ca channel blockers is also well studied. Drugs belonging to the above groups continue to be widely and successfully used in clinical practice, including in emergency urology, and also continue to be replenished with new representatives of these groups of medicines. Recently, new clinical data have appeared on the effectiveness of the use of type 5 phosphodiesterase inhibitors, and the role of serotonin receptors in the ureters continues to be studied. Another interesting area is the study of the role of P2 receptors in normal and pathological conditions. The wide expression of all known P2 receptor subtypes on ureteral cells, as well as the release of adenosine triphosphoric acid by urothelial cells with an increase in intraureteral pressure, suggests their important role in the contractile activity of the ureters. **Conclusion.** The impact on the P2 receptors of the ureters can become one of the promising areas for the search and development of new stone-removing drugs with a new mechanism of action. The article discusses the roles of the above receptors and enzymes in the neurotransmitter regulation of the ureters.

Key words: neurotransmitter regulation of the ureters, P2 receptors, urothelium, stone expulsion therapy, receptor expression.

For reference: Zyapbarov AM, Ziganshin AU. Features of neurotransmitter regulation of ureteral function and prospects for the search for new stone-removing drugs. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 89-94.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).89-94.

Введение. Нейромедиаторная регуляция мочеоточников представляет большой клинический интерес, так как изучение этого вопроса позволяет лучше понимать патогенез почечной колики. Почечная колика – состояние, характеризующееся нарушением оттока мочи по верхним мочевыводящим путям, приводящее к повышению давления в чашечно-лоханочной системе и нарушению кровоснабжения почки, сопровождающееся резким болевым приступом. Основной причиной почечной колики в 80-90% случаев является мочекаменная болезнь, которая вызывает обструкцию в мочеточнике. Несмотря на значительный прорыв как в диагностике, так и в лечении мочекаменной болезни (МКБ), почечная колика продолжает занимать лидирующее место среди всех случаев экстренной госпитализации в урологический стационар [1]. Одним из методов лечения камней мочеточника является медикаментозная литокинетическая (камнеизгоняющая) терапия, которая в отличие от хирургических методов лечения остается наиболее безопасной.

Цель исследования - оценка литературных данных о нейромедиаторной регуляции функции мочеточников в норме и при патологических состояниях.

Материал и методы. Был проведен поиск публикаций в базах данных eLibrary, PubMed Национального центра биотехнологической информации США, на сайте издательства Elsevier с использованием ключевых слов: neurotransmitter regulation of the ureters, P2 receptors, urothelium, stone expulsion therapy, receptor expression. Анализу подвергали полнотекстовые статьи, соответствующие исследуемой проблеме. При выборе наиболее подходящих публикаций поиск литературы также производили в списках «схожих статей», рекомендованных непосредственно на указанных сайтах.

Результаты и обсуждение. Известно, что некоторые гладкие мышцы имеют специфическую иннервацию каждого гладкомышечного волокна, в то время как другие гладкие мышцы синцитиального типа не имеют отдельных нервно-мышечных соединений и зависят от диффузного высвобождения медиатора из нервных волокон с последующим распространением волны возбуждения от одной мышечной клетки к другой. Мочеточник представляет собой синцитиальный тип гладкой мускулатуры без отдельных нервно-мышечных соединений [2]. Иннервация мочеточников скудная, так как перистальтическая активность имеет больше миогенное происхождение, чем нейрогенное, так же, как и в кишечнике, при этом основной нейрогенный компонент – сенсорный, в значительной степени ограниченный субуротелиальным сплетением [3]. Нервная система играет, по крайней мере, модулирующую роль в перистальтике мочеточника, и нервы присутствуют в мышечном слое и адвентиции мочеточника, особенно в дистальном отделе мочеточника [4].

Известно, что мочеточники людей, свиней и морских свинок находятся преимущественно под

контролем адренергической системы, в то время как мочеточники крыс сильнее реагируют на стимуляцию мускариновых холинорецепторов [5]. Так же известно, что изолированные ткани из различных отделов мочевого тракта, таких как мочевого пузыря или мочеиспускательный канал, демонстрируют тонические сокращения под воздействием экзогенных агонистов [6]. Однако, изолированные ткани мочеточников демонстрируют «вспышки» фазных сокращений, у которых варьируются частота и амплитуда в зависимости от стимулированных рецепторных систем [7]. В частности, в мочеточниках под воздействием ацетилхолина или норадреналина не возникает повышение тонуса (тонических сокращений) как в гладкомышечных клетках других органов [8]. В то же время установлено, что функциональная регуляция активности гладкомышечных клеток мочеточников регулируется пейсмейкерными клетками, а именно c-kit позитивными ICC-подобными клетками, которые обладают механочувствительностью и обнаружены только в проксимальном отделе мочеточников и в области лоханочно-мочеточникового сегмента [7, 9]. Экспериментально установлено, что спонтанные сокращения мочеточников, вызванные воздействием ацетилхолина и норадреналина связаны с активацией именно пейсмейкерных клеток [10]. Активация некоторых видов K⁺ каналов также вовлечены в активность пейсмейкерных клеток [11].

Ранее считалось, что α-адренорецепторы и β-адренорецепторы одинаково вовлечены в регуляцию сократительной способности мочеточников [12]. В последующем, было выяснено, что преобладающим ответом на действие норадреналина является сокращение, обусловленное доминированием α-адренорецепторов над β-адренорецепторами [13]. Существуют 3 основных подтипа α-адренорецепторов: 1A, 1B и 1D [5]. В мочеточниках людей иммуногистохимически было установлено преобладание 1A и 1D подтипов над 1B подтипами [14]. Несмотря на высокую экспрессию 1D рецепторов, функциональные фармакологические исследования, проведенные на изолированных мочеточниках людей, выявили, что основную роль в стимулировании сокращений мочеточников играют α1A-адренорецепторы [15]. Все α1-адреноблокаторы (тамсулозин, силодозин, празозин) демонстрировали концентрационно-зависимый ингибиторный эффект при индуцированных электростимуляцией сокращениях изолированных мочеточников крыс и людей. Ряд активности препаратов выглядит следующим образом: силодозин = празозин > тамсулозин в мочеточниках крыс и силодозин > тамсулозин = празозин в мочеточниках людей [16]. В качестве медикаментозной камнеизгоняющей терапии в соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями рекомендуется назначать α1-адреноблокаторы (тамсулозин, алфузозин, теразозин, силодозин) [1].

Несмотря на преобладание α-адренорецепторов, также выяснено наличие β2- и β3-адренорецепторов в мочеточниках животных и людей [5, 17].

Изопреналин-индуцированное расслабление блокируется β 2-селективным антагонистом ICI-118,551 и β 3-селективным антагонистом SR58894A, но не β 1-антагонистом CGP20712A в мочеточниках свиней *in vitro* и *in vivo* [18, 19]. KUL-7211, агонист β 2- и β 3-адренорецепторов селективно расслаблял изолированные мочеточники людей [20]. Так же существуют клинические исследования, продемонстрировавшие эффективность β 3-адреномиметика мирабегрона при камнях нижней трети мочеточников [21].

Все 5 типов мускариновых рецепторов были обнаружены в мочеточниках людей путем иммуногистохимического анализа, причем плотность M2 рецепторов оказалось выше, чем M3 рецепторов [22]. Было продемонстрировано, что при электрической стимуляции изолированных мочеточников морских свинок, кроликов и человека высвобождается ацетилхолин [23]. Холинергические агонисты, включая ацетилхолин, метахолин, карбахол и бетанехол оказывают возбуждающий эффект на мочеточники, увеличивая частоту и силу сокращений, причем эффект в основном обусловлен стимуляцией M3 рецепторов [24].

В изолированных полосках мочеточников людей серотонин вызывает концентрационно-зависимые сокращения [25]. α -метил-5-НТ, селективный агонист 5-НТ2-рецепторов, в мочеточниках свиней вызывает сократительные ответы путем усиления высвобождения ацетилхолина из холинергических нервов [5]. В то же время селективные агонисты 5-НТ1, 5-НТ1а, 5-НТ3 и 5-НТ4 либо не вызывают, либо вызывают незначительное повышение тонуса мочеточников [26]. Обнаружение источников серотонина в мочеточниках остается интересной и сложной задачей, так как до сих пор серотонин продуцирующие нейроны не обнаружены, и предполагается, что данным источником могут являться тучные клетки, которые обнаружены во всех слоях стенок мочеточников [27].

Хорошо известно, что во многих тканях сокращения гладкомышечных клеток происходят путем повышения уровня внутриклеточного кальция и в силу этого блокаторы кальциевых каналов широко используются в клинической практике [5]. Многими исследованиями доказано, что блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил, нифедипин и дилтиазем, подавляют спонтанную ритмическую активность и сокращения, вызванные электрической стимуляцией, калием и фенилэфрином в изолированных тканях мочеточника человека и животных [28, 29]. В клинической практике данная группа препаратов не нашла широкого применения в силу большого количества побочных эффектов [30].

Рецепторы к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 были обнаружены в мочеточниках людей иммуногистохимически, они локализируются в уротелии, гладкомышечных клетках и в *tunica media* артериол [31]. В частности, рецепторы к ЦОГ-1 одинаково распространены в проксимальном и дистальном отделах мочеточниках, а именно локализируются в поверхностных слоях уротелия и в околядерном пространстве гладко-

мышечных клеток, рецепторы к ЦОГ-2 обнаружены во всех слоях уротелия, гладкомышечных клетках и в *tunica media* артериол [31]. В ранних исследованиях на изолированных тканях мочеточников людей было выявлено, что PGF_{2a} значительно повышает, а PGE₂ снижает сократительную активность [32]. В более поздних доклинических исследованиях неселективный ингибитор ЦОГ – индометацин и селективный ингибитор ЦОГ-2 NS-398 продемонстрировали дозозависимую ингибирующую способность ритмической активности, вызванной экзогенными простагландинами мочеточников животных и людей [33, 34]. Но в то же время эти ингибиторы ЦОГ не проявили подобную активность при сокращениях, вызванных электрической стимуляцией или агонистами (фенилэфрин, серотонин) [31, 35]. Диклофенак ингибирует спонтанную активность мочеточников овец, вызывает расслабление KCl-индуцированных сокращений мочеточников людей и серотонин-индуцированных сокращений мочеточников свиней [31]. Диклофенак и целекоксиб являются самыми часто назначаемыми препаратами при почечных коликах [5].

Фосфодиэстеразы (ФДЭ) – группа ферментов, участвующие в регуляции сигнальных путей, в частности ФДЭ-1 типа, ФДЭ-2 типа и ФДЭ-5 типа обнаружены в гладкомышечных клетках мочеточников, ингибирование которых вызывает выраженный расслабляющий эффект [36]. Ингибиторы ФДЭ-5 типа, а именно силденафил, тадалафил и вardenafil, снижают индуцированную KCl тоническую сократимость изолированных гладкомышечных тканей мочеточников человека *in vitro*, расслабляющий эффект при этом сопровождался трех-четырёхкратным увеличением уровня цГМФ в тканях [37]. Так же имеется мета-анализ клинических исследований, подтверждающий эффективность и безопасность тадалафила в качестве медикаментозной камнеизгоняющей терапии при камнях нижней трети мочеточников [38].

На сегодняшний день роль аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в качестве внеклеточной сигнальной молекулы не вызывает сомнений. АТФ действует на особый класс рецепторов, названных P2-рецепторами, которые по механизму действия подразделяются на два больших семейства: P2X и P2Y рецепторы [39]. P2X-рецепторы являются лиганд-оперирующими ионными каналами, тогда как P2Y-рецепторы представляют собой метаботропные G-белок опосредуемые рецепторы, действующие через систему вторичных посредников [40]. В настоящее время методом клонирования было подтверждено наличие семи подтипов P2X-рецепторов (P2X1-7) и восьми подтипов P2Y-рецепторов (P2Y1,2,4,6,11-14) [41].

С момента публикации первого обзора в 1972 году профессором Джеффри Бернстоком P2-рецепторы были найдены практически во всех органах и тканях животных и человека, в том числе и в органах мочеполовой системы [39].

Известно, что уротелий является не только пассивным барьером, а обладает сенсорной нейроно-

подобной способностью и отвечает на механические и химические стимуляции путем выделения различных транзиторных медиаторов [42]. На свежеизолированном и культивированном уротелии человека выявлено, что уротелий, выделенный из мочевого пузыря и мочеточника, в основном экспрессирует P2X4 и P2Y1 рецепторы, а уротелий мочевого пузыря дополнительно экспрессировал P2Y2 рецепторы. Такой профиль рецепторов сохраняется и в культивированном уротелии, но при этом дополнительно были обнаружены в культивируемых клетках P2X2 рецепторы (только для мочевого пузыря), P2X5, P2X7 рецепторы (только для мочеточника) и P2Y4 рецепторы [43]. Стоит отметить, что не было обнаружено уротелиальной экспрессии P2X1, P2X3, P2X6 или P2Y6 рецепторов, а экспрессия P2Y11 была незначительной, и в то же время культуры стромальных клеток экспрессировали транскрипты для P2X1, P2X4, P2X5, P2X6, P2X7, P2Y1 и P2Y4, но не P2X2, P2X3, P2Y2, P2Y6 или P2Y11 рецепторов [43].

P2X3 рецепторы иммуногистохимически были обнаружены в субуротелиальных афферентных сплетениях у крыс, при этом растяжение мочеточника вводит к высвобождению АТФ из клеток уротелия, который в свою очередь действует на эти рецепторы, посылая сенсорные/ноцицептивные сигналы в ЦНС [3].

Более того, многоволоконные записи афферентов мочеточника морской свинки, перфузированного *in vitro* выявили, что растяжение мочеточника приводит к первоначальному быстрому, а затем постоянному увеличению активности афферентного нерва, при этом внутрипросветное введение АТФ (10-1000 мкм, 0,1 мл/мин в течение 3 мин) или α, β -meATP (10-1000 мкм) имитирует увеличение афферентной активности [44]. При этом установлено, что уровень внеклеточной АТФ при растяжении мочеточника человека повышается в 10 раз от исходного уровня [45]. Афферентные реакции состоят из быстрого и медленного компонентов: TNP-ATP, антагонист рецептора P2X3, и PPADS, неспецифический антагонист P2-рецепторов, блокируют быстрый и уменьшают медленный ответ на АТФ, остальные ответы блокируются селективным антагонистом аденозиновых A1-рецепторов DPSPX. TNP-ATP и PPADS снижают афферентную активность, вызванную растяжением, а ингибиторы экто-АТФазы - ARL-67156 и сурамин - повышают афферентную активность мочеточников. Эти результаты указывают на то, что уротелий мочеточника может тонически (в состоянии покоя), а также фазно (при растяжении) высвобождать АТФ, который стимулирует афферентные окончания, взаимодействуя с множеством подтипов P2- и аденозиновых рецепторов [44].

Высвобождение АТФ из клеток уротелия мочеточников осуществляется путем везикулярного экзоцитоза [46]. Экспериментально установлено, что высвобождение АТФ происходит при превышении внутримочеточничкового давления свыше 25-30 см вод.ст, именно при таких значениях внутримоче-

точничкового давления возникает болевой синдром [47]. Эти данные подтверждают, что пуриnergическая иннервация вовлечена в механосенсорную трансдукцию мочеточников животных и людей, в том числе является важнейшим компонентом формирования боли при почечных коликах [48]. Таким образом, P2-рецепторы могут стать мишенями для обезболивания при почечных коликах, а также для медикаментозной камнеизгоняющей терапии [49].

Путем использования специфических антител и иммуногистохимических методов установлено наличие P2X1 рецепторов на мембране гладкомышечных клеток мочеточников и детрузора мочевого пузыря. [45]. Как известно, стимуляция данных рецепторов ведет к выраженной сократительной реакции органа, а блокада – угнетает сократительную активность [39].

Выводы. Мочеточники, несмотря на свою единственную функцию в виде эвакуации мочи из почек в мочевой пузырь, имеют сложную нейромедиаторную регуляцию. Большое количество экспрессируемых рецепторов на разных клетках и тканях мочеточников находятся в сложных функциональных взаимоотношениях. В то же время, до сих пор остается неясным, а также клинически интересным то, каким образом P2-рецепторы вовлечены в механизм действия лекарственных препаратов, влияющих на сократительную активность мочеточников. Изучение этого механизма позволит разработать новые лекарственные препараты, расширяя тем самым клинические возможности лечения пациентов с мочекаменной болезнью.

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. Corbo J, Wang J. Kidney and ureteral stones. *Emerg Med Clin North Am.* 2019; 37(4): 637-648. DOI: 10.1016/j.emc.2019.07.004
2. Manchanda R, Appukattan S, Padmakumar M. Electrophysiology of Syncytial Smooth Muscle. *Journal of Experimental Neuroscience.* 2019; 13: 1-16. DOI: 10.1177/1179069518821917
3. Abbracchio MP, Williams M. Purinergic and Pyrimidinergic signalling I. Springer. 2001; 526 p. ISBN 3-540-67849-2
4. Vernez SL, Okhunov Z, Wikenheiser J, et al. Precise characterization and 3-dimensional reconstruction of the autonomic nerve distribution of the human ureter. *J Urol.* 2017; 197 (3 Pt1): 723-729. DOI: 10.1016/j.juro.2016.08.118
5. Lim I, Sellers DJ, Chess-Williams R. Current and emerging pharmacological targets for medical expulsive

- therapy. *J Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022; 130 (1): 16-22. DOI: 10.1111/bcpt.13613
6. Michel MC, Ochodnický P, Homma Y, Igawa Y. Beta-adrenoreceptor agonist effects in experimental models of bladder dysfunction. *Pharmacol Ther.* 2011; 131(1): 40-49. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.014
 7. Pezzone MA, Watkins SC, Alber SM, et al. Identification of c-kit-positive cells in the mouse ureter: the interstitial cells of Cajal of the urinary tract. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 284(5): 925-929. DOI: 10.1152/ajprenal.00138.2002
 8. Lee HW, Baak CH, Lee MY, Kim YC. Spontaneous contractions augmented by cholinergic and adrenergic systems in the human ureter. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2011; 15(1): 37-41. DOI: 10.4196/kjpp.2011.15.1.37
 9. Metzger R, Schuster T, Till H, et al. Cajal-like cells in the human upper urinary tract. *J Urol.* 2004; 172(2): 769-772. DOI: 10.1097/01.ju.0000130571.15243.59
 10. Lee HW, Baak CH, Lee MY, Kim YC. Spontaneous contractions augmented by cholinergic and adrenergic systems in the human ureter. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2011; 15 (1): 37-41. DOI: 10.4196/kjpp.2011.15.37
 11. Hatton WJ, Mason HS, Carl A, et al. Functional and molecular expression of a voltage-dependent K (+) channel in interstitial cells of Cajal. *J Physiol.* 2001; 533 (Pt 2): 315-327. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0315a.x
 12. Raz S, Zeigler M, Caine M. Hormonal influence on the adrenergic receptors of the ureter. *Br J Urol.* 1972; 44 (4): 405-410. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1972.tb10100.x
 13. Hernandez M, Prieto D, Simonsen U, et al. Noradrenaline modulates smooth muscle activity of the isolated intravesical ureter of the pig through different types of adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 1992; 107 (4): 924-931. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb13387
 14. Park HK, Choi EY, Jeong BC, et al. Localizations and expressions of alpha-1A, alpha-1B and alpha-1D adrenoceptors in human ureter. *J Urol Res.* 2007; 35 (6): 325-329. DOI: 10.1007/s00240-007-0118-0
 15. Sasaki S, Tomiyama Y, Kobayashi S, et al. Characterization of alpha1-adrenoreceptor subtypes mediating contraction in human isolated ureters. *Urology.* 2011; 77 (3): 13-17. DOI: 10.1016/j.urology.2010.09.034
 16. Villa L, Buono R, Fossati N, et al. Effects by silodosin on the partially obstructed rat ureter in vivo and on human and rat isolated ureters. *Brit J Pharmacol.* 2013; 169 (1): 230-238. DOI: 10.1111/bph.12123
 17. Abrams PH, Feneley RC. The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro. *Br J Urol.* 1975; 47 (7): 909-915. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1975.tb04075.x
 18. Wanajo I, Tomiyama Y, Yamazaki Y, et al. Pharmacological characterization of beta-adrenoceptor subtypes mediating relaxation in porcine isolated ureteral smooth muscle. *J Urol.* 2004; 172 (3): 1155-1159. DOI: 10.1097/01.ju.0000133557.39515.b6
 19. Gidener S, Gumustekin M, Kirkali Z. Pharmacological analysis of 5-hydroxytryptamine effects on human isolated ureter. *Pharmacol Res.* 1999; 39 (6): 487-491. DOI: 10.1006/phrs.1999.0469
 20. Tomiyama Y, Murakami M, Hayakawa K, et al. Pharmacological profile of KUL-7211, a selective beta-adrenoceptor agonist, in isolated ureteral smooth. *J Pharmacol Sci.* 2003; 92 (4): 411-419. DOI: 10.1254/jphs.92.411
 21. Cai D, Wei G, Wu P, et al. The efficacy of Mirabegron in medical expulsive therapy for ureteral stones: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2022; 2022:2293182. DOI: 10.1155/2022/2293182
 22. Sakamoto K, Suri D, Rajasekaran M. Characterization of muscarinic receptor subtypes in human ureter. *J Endourol.* 2006; 20 (11): 939-942. DOI: 10.1089/end.2006.20.939
 23. Del Tacca M. Acetylcholine content of and release from isolated pelviureteral tract. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1978; 302 (3): 293-297. DOI: 10.1007/BF00508298
 24. Hernandez M, Simonsen U, Prieto D, et al. Different muscarinic receptor subtypes mediating the phasic activity and basal tone of pig isolated intravesical ureter. *Br J Pharmacol.* 1993; 110 (4): 1413-1420. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13978.x
 25. Gidener S, Gumustekin M, Kirkali Z. Pharmacological analysis of 5-hydroxytryptamine effects on human isolated ureter. *Pharmacol Res.* 1999; 39 (6): 487-491. DOI: 10.1006/phrs.1999.0469
 26. Hernandez M, Barahona MV, Simonsen U, et al. Characterization of the 5-hydroxytryptamine receptors mediating contractions in the pig isolated intravesical ureter. *Brit J Pharmacol.* 2003; 138 (1): 137-144. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705019
 27. Vodenicharov A, Leiser R, Gulubova M, Vlaykova T. Morphological and immunocytochemical investigations on mast cells in porcine ureter. *Anat Histol Embryol.* 2005; 34 (6): 343-349. DOI:10.1111/j.1439-0264.2005.00618.x
 28. Forman A, Andersson KE, Henriksson L, et al. Effects of nifedipine on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1978; 43(2): 111-118. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1978.tb02244.x
 29. Troxel SA, Jones AW, Magliola L, Benson JS. Physiologic effect of nifedipine and tamsulosin on contractility of distal ureter. *J Endourol.* 2006; 20(8): 565-568. DOI: 10.1089/end.2006.20.565
 30. Porpiglia F, Ghignone G, Fiori C, et al. Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *J Urol.* 2004; 172(2): 568-571. DOI: 10.1097/01.ju.0000132390.61756.ff
 31. Chiagnat V, Danuser H, Stoffel M, et al. Effects of a non-selective COX inhibitor and selective COX-2 inhibitors on contractility of human and porcine ureters in vitro and in vivo. *Brit J Pharmacol.* 2008; 154(6): 1297-1307. DOI: 10.1038/bjp.2008.193
 32. Abrams PH, Feneley RC. The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro. *Br J Urol.* 1975; 47(7): 909-915. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1975.tb04075.x
 33. Angelo-Khattar M, Thulesius O, Nilsson T, et al. Motility of the human ureter, with special reference to the effect

- of indomethacin. *Scand J Urol Nephrol.* 1985; 19(4): 261-265. DOI: 10.3109/0036598509180267
34. Nakada SY, Jerde TJ, Bjorling DE, Saban R. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors reduce ureteral contraction in vitro: a better alternative for renal colic? *J Urol.* 2000; 163(2): 607-612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647695/>
 35. Lim I, Chess-Williams R, Sellers DJ. A porcine model of ureteral contractile activity: Influences of age, tissue orientation, region, urothelium, COX and NO. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2020; 102:106661. DOI: 10.1016/j.vascn.2019.106661
 36. Stief CG, Taher A, Truss M, et al. Phosphodiesterase isoenzymes in human ureteral smooth muscle: identification, characterization and functional effects of various phosphodiesterase inhibitors in vitro. *Urol Int.* 1995; 55(4): 183-189. DOI: 10.1159/000282783
 37. Gratzke C, Uckert S, Kedia G, et al. In vitro effects of PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil on isolated human ureteral smooth muscle: a basic research approach. *Urol Res.* 2007; 35(1): 49-54. DOI: 10.1007/s00240-006-0073-1
 38. Bai Y, Yang Y, Wang X, et al. Tadalafil facilitates the distal ureteral stone expulsion: A Meta-analysis. *J Endourol.* 2017; 31(6): 557-563. DOI: 10.1089/end.2016.0837
 39. Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств: монография // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 136 с. [Ziganshin AU, Ziganshina LE. P2-receptor: perspektivnaya mishen' dlya budushchih lekarstv: monografiya [Purine P2- receptors: a promising target for future drugs: monograph]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2009; 136 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-1501-6
 40. Burnstock G. Purinergic signalling: Its unpopular beginning, its acceptance and its exciting future. *Bioessays.* 2012; 34(3): 218-225. DOI: 10.1002/bies.201100130
 41. Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev.* 1998; 50(3): 413-492. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9755289/>
 42. Birder L, Andersson K-E. Urothelial signaling. *Physiol Rev.* 2013; 93(2): 653-680. DOI: 10.1152/physrev.00030.2012
 43. Shabir S, Cross W, Kirkwood LA. Functional expression of purinergic P2 receptors and transient receptor potential channels by the human urothelium. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013; 305(3): 396-406. DOI: 10.1152/ajprenal.00127.2013
 44. Rong W, Burnstock G. Activation of ureter nociceptors by exogenous and endogenous ATP in guinea pig. *Neuropharmacology.* 2004; 47(7): 1093-1101. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.08.003
 45. Lee HY, Bardini M, Burnstock G. Distribution of P2X receptors in the urinary bladder and the ureter of the rat. *J Urol.* 2000; 163(6): 2002-2007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799247/>
 46. Burnstock G. Purinergic mechanosensory transduction and visceral pain. *Mol Pain.* 2009; 5: 69-81. DOI: 10.1186/1744-8069-5-69
 47. Risholm L. Studies on renal colic and its treatment by posterior splanchnic block. *Acta Chir Scand.* 1954; 184: 5-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13137835/>
 48. Calvert RC, Thompson CS, Burnstock G. ATP release from the human ureter on distension and P2X3 receptor expression on suburothelial sensory nerves. *Purinergic Signalling.* 2008; 4(4): 377-381. DOI: 10.1007/s11302-008-9132-1
 49. Canda AE, Turna B, Cinar GM, Nazli O. Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments. *Urol Int.* 2007; 78(4): 289-298. DOI: 10.1159/000100830

ВЛИЯНИЕ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ НОРМ НА УПРАВЛЕНИЕ АССОРТИМЕНТНОЙ ПОЛИТИКОЙ ОРГАНИЗАЦИЙ ОПТОВОЙ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

УРУСОВА ЛЕЙЛА ХЫЗЫРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4829-2642, аспирант кафедры фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11, e-mail: flora0996@mail.ru

ГОРЯЧЕВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6844-4578, Scopus author ID: 25642462600, докт. фарм. наук, доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2, e-mail: abgor61@gmail.com

КАБАКОВА ТАИСИЯ ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6182-5637, Scopus author ID: 57207985290, докт. фарм. наук, доцент, профессор кафедры организации и экономики фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11, e-mail: kabtais@mail.ru

Реферат. Введение. Перманентный анализ регуляторных норм и практики их применения является существенным фактором, влияющим на эффективность работы субъектов оптового сегмента фармацевтического рынка в динамично развивающемся правовом поле. **Цель.** Обобщить и проанализировать государственные институциональные нормы, влияющие на процессы управления ассортиментной политикой организаций оптовой торговли лекарственными средствами в условиях современного фармацевтического рынка. **Материал и методы.** Объектом исследования были нормативные правовые акты, оказывающие влияние на формирование и управление ассортиментной политикой в оптовом сегменте фармацевтического рынка. В ходе работы использовались методы документального наблюдения и сравнения, контент-анализа законодательных актов и нормативных правовых документов. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что на формирование лекарственного ассортимента существенное влияние оказывают институциональные нормы, определяющие порядок обращения лекарственных средств (государственное регулирование предельных отпускных цен, льготное лекарственное обеспечение декретированных групп граждан и другие). Установлено, что институциональные нормы, с одной стороны, обеспечивают гарантированный спрос на фармацевтические товары льготного ассортимента, а с другой – ограничивают прибыль за счет государственного регулирования отпускных цен. Однако доля товаров такого ассортимента не превышает 15-20% по количеству единиц складского учета и 25% по объемам оптовых продаж, что позволяет обеспечивать стабильный, полный ассортимент с высокой оборачиваемостью и рентабельную коммерческую деятельность. **Заключение.** Таким образом, государственные институциональные нормы оказывают существенное влияние на формирования товарного ассортимента у российских фармацевтических дистрибьюторов, но это не подрывает рентабельность их экономической деятельности и обеспечивает социальную ответственность бизнеса.

Ключевые слова: лекарственные препараты, товарный ассортимент, фармацевтический дистрибьютор, оптовая торговля, институциональные нормы.

Для ссылки: Урусова Л.Х., Горячев А.Б., Кабакова Т.И. Влияние государственных институциональных норм на управление ассортиментной политикой организаций оптовой торговли лекарственными средствами // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.95-101. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).95-101.

THE IMPACT OF STATE INSTITUTIONAL NORMS ON THE MANAGEMENT OF THE RANGE POLICY OF ORGANIZATIONS WHOLESAL MEDICINES

URUSOVA LEYLA K., ORCID ID: 0000-0002-4829-2642, postgraduate student of the Department of Pharmacy, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Russia, Pyatigorsk, Kalinina Avenue 11, e-mail: flora0996@mail.ru

GORYACHEV ANDREY B., ORCID ID: 0000-0002-6844-4578, Scopus author ID: 25642462600, Dr. Pharm. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Life Safety and Disaster Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, st. Trubetskaya 8, building 2, e-mail: abgor61@gmail.com

KABAKOVA TAISIA I., ORCID ID: 0000-0001-6182-5637, Scopus author ID: 57207985290, Dr. Pharm. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Management and Economics in Pharmacy, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –branch of the Volgograd State Medical University, Russia, Pyatigorsk, Kalinina Avenue 11, e-mail: kabtais@mail.ru

Abstract. Introduction. Continuous analysis of regulatory norms and their implementation is a significant factor that affects the efficiency of the wholesale segment of the pharmaceutical market in the dynamically evolving legal field. **Aim.** Summarize and analyze state institutional norms that affect the processes of managing the assortment policy of drug wholesalers in the modern pharmaceutical market. **Material and Methods.** The object of the study was the regulatory legal acts that influence the formation and management of the assortment policy in the wholesale segment of the pharmaceutical market. In the course of the work, methods of documentary observation and comparison, content analysis of legislative acts and regulatory legal documents were used. **Results and discussion.** It was revealed that the formation of the medicinal assortment is significantly influenced by institutional norms that determine the procedure for the circulation of medicines (state regulation of maximum selling prices, preferential provision of medicines for decreed groups of citizens, and others). It has been established that institutional norms, on the one hand, provide a guaranteed demand for pharmaceutical products of a reduced range, and on the other hand, limit profits due to state regulation of selling prices. However, the share of goods of this assortment does not exceed 15-20% in terms

of the number of inventory units and 25% in terms of wholesale sales, which allows us to provide a stable, complete assortment with a high turnover and profitable commercial activity. **Conclusion.** Thus, state institutional norms have a significant impact on the formation of the product range of Russian pharmaceutical distributors, but this does not undermine the profitability of their economic activities and ensures the social responsibility of the business.

Key words: drugs, product range, pharmaceutical distributor, wholesale trade, institutional norms.

For reference: Urusova LKh, Goryachev AB, Kabakova TI. The impact of state institutional norms on the management of the range policy of organizations wholesale medicines. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 95-101. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(2).95-101.

Введение. Для российских организаций оптовой торговли лекарственными средствами (ООТЛС) исследование прибыльности ассортимента товаров и услуг имеет существенное значение, ввиду специфических условий функционирования фармацевтического рынка, связанных с его территориальным размахом, высоким уровнем конкуренции в оптовом сегменте, социальными и экономическими особенностями лекарственных препаратов как товара, системой государственного регулирования обращения лекарственных средств и другими. Следует отметить, что правовое поле функционирования российского здравоохранения в целом и фармацевтической деятельности в частности находится в постоянной динамике совершенствования форм и методов управления, которые направлены на адаптацию к изменениям в экономической и социально-политической ситуациях в стране и на международном уровне. В этой связи, исследование влияния государственных регуляторных механизмов на процессы формирования оптимального товарного ассортимента ООТЛС в современных условиях является актуальной задачей, поскольку спектр задач, решаемых фармацевтическими дистрибьюторами, имеет не только коммерческую, но и социальную направленность, заключающуюся в обеспечении необходимого общественного уровня потребления населением лекарственных препаратов и других фармацевтических товаров.

Цель исследования: обобщение и анализ государственных институциональных норм, влияющих на процессы управления ассортиментной политикой ООТЛС в условиях современного фармацевтического рынка.

Материал и методы. В качестве объекта исследования были выбраны законодательные и нормативные правовые акты, влияющие на формирование и сопровождение ассортиментного перечня лекарственных препаратов и других фармацевтических товаров у субъектов оптового сегмента фармацевтического рынка. Для анализа воздействия институциональных норм на ассортиментную политику ООТЛС использовались методы документального наблюдения и сравнения, контент-анализа нормативных документов, регулирующих обращение лекарственных средств.

Результаты и обсуждение. Практика движения различных товаров народного потребления и промышленного назначения демонстрирует важную роль оптовой торговли как необходимого посредника между предприятиями-производителями продукции и ее конечными потребителями. Перепродажа товаров в оптовом сегменте рынка через специализированные оптовые организации снимает с про-

изводителей бремя отгрузки мелкосерийных поставок, а также существенно снижает их издержки на хранение запасов материальных средств и логистику. Особенно актуальна роль оптовых организаций в нашей стране, обладающей самой большой территорией, которая характеризуется существенной неравномерностью социально-экономического развития регионов. Основные задачи сферы оптовой торговли товарами народного потребления отражены на рисунке 1.

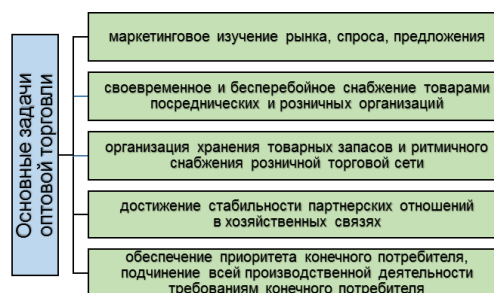


Рис. 1. Основные задачи оптовой торговли

Fig. 1. The main tasks of wholesale trade

Суть оптовой торговли составляет реализация товаров большими объемами поставок как по ширине товарного ассортимента (по количеству товарных наименований: SKU Stock Keeping Unit – единица складского учета), так и по его глубине – количеству каждого отдельного наименования. При этом получатель (оптовый покупатель) оплачивает товар по безналичному расчету. Таким образом, через систему оптовых организаций осуществляется обеспечение товарами розничного сектора торговли, что в итоге приводит к удовлетворению потребностей конечных потребителей. Федеральным законодательством дано следующее определение: «оптовая торговля – вид торговой деятельности, связанный с приобретением и продажей товаров для использования их в предпринимательской деятельности (в том числе для перепродажи) или в иных целях, не связанных с личным, семейным, домашним и иным подобным использованием» [1]. Институционально установленное значение приведенного выше понятия заключается в его однозначном экономическом содержании.

Специфика торговли лекарственными препаратами (ЛП) заключается в том, что они являются особым продуктом деятельности человека, сочетающим в себе дуализм материальных (экономических) и духовных (социальных) признаков. С экономической точки зрения ЛП являются продуктом промышленного производства, следовательно, их реализация должна покрывать все организацион-

но-технологические издержки процесса производства, а также приносить прибыль для обеспечения работников заработной платой, закупки сырья, оплаты коммунальных расходов, инвестиций в развитие производственной базы предприятий и других расходов. Из этого вытекает потребность и желание фармацевтических производителей постоянно повышать стоимость выпускаемой продукции. С социальной точки зрения ЛП – это востребованные жизненно необходимые продукты. От их физической доступности (наличия необходимых препаратов в аптечных организациях) и доступности экономической (платежеспособности граждан по удовлетворению своих потребностей в лекарственной терапии) зачастую зависят не только здоровье, но и жизнь людей. Факты свидетельствуют, что многие граждане, находящиеся в сложных финансовых условиях, склонны отказывать себе в предметах первой необходимости и продуктах питания в пользу приобретения необходимых ЛП. Основной социальный посыл лекарственной терапии заключается в том, что конечные потребители (пациенты) должны иметь доступ к лекарственным препаратам в необходимом ассортименте и количестве, в нужное время, по приемлемой стоимости независимо от своего социального статуса и места проживания.

Российские ООТЛС, как и организации-производители лекарственных средств, также ощущают влияние проблем, связанных с лекарственным обеспечением населения. Выступая в роли посредника на пути товарного движения продукции от предприятий промышленности или от зарубежных фармацевтических дистрибьюторов к аптечным организациям, они вынуждены гибко выстраивать ассортиментную политику, чтобы в условиях серьезной конкуренции не только сохранить или повысить рентабельность своей работы, но и проявить при этом социальную ответственность бизнеса перед обществом.

Продемонстрированный дуализм приводит к противоречиям между фармацевтическим бизнесом и населением нашей страны, решение которых взяло на себя государство.

В целях нормативного правового регулирования российским законодательством и Советом Евразийской Экономической Комиссии установлен понятийный аппарат, обеспечивающий единство взглядов на процессы, явления, объекты и предметы в сфере оптовой торговли лекарственными средствами, в частности:

«фармацевтическая деятельность – деятельность, включающая в себя оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение, перевозку и (или) розничную торговлю лекарственными препаратами, в том числе дистанционным способом, их отпуск, хранение, перевозку, изготовление лекарственных препаратов» [2];

«организация оптовой торговли лекарственными средствами – организация, осуществляющая оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение, перевозку» [2];

«дистрибуция» – деятельность, связанная с закупкой (закупом, приобретением), хранением, ввозом (импортом), вывозом (экспортом), реализацией (за исключением реализации населению) без ограничения объемов и транспортировкой лекарственных средств [3];

«дистрибьютор» – организация оптовой реализации, имеющая разрешительный документ на осуществление дистрибуции, в том числе на хранение и транспортировку лекарственных средств, и осуществляющая деятельность по их дистрибуции [3].

Анализ первых терминов «фармацевтическая деятельность» и «организация оптовой торговли лекарственными средствами» позволяет заключить, что эти организации осуществляют фармацевтическую деятельность, которая подлежит лицензированию [4]. Порядок проведения лицензирования деятельности и исчерпывающий перечень лицензионных требований установлен Правительством Российской Федерации (РФ). Лицензирующим органом для всех ООТЛС является Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения [5].

Термины «дистрибуция» и «дистрибьютор», установленные Решением СЕЭК, раскрывают содержание деятельности, связанной с оптовой торговлей лекарственными препаратами, и определяют статус и круг задач, решаемых субъектами оптового сегмента фармацевтического рынка на территории государств – участников Евразийского Экономического Совета.

Поскольку лекарственное обеспечение населения является важной компонентой общественного здравоохранения, то государство, как гарант реализации конституционного права граждан «на охрану здоровья и медицинскую помощь», регулирует ряд направлений в сфере фармацевтической деятельности, существенным образом повышающих доступность лекарственных препаратов для широких слоев населения. Эти направления напрямую или косвенно влияют на ассортиментную политику, проводимую субъектами фармацевтического рынка на всех уровнях, в том числе и в ООТЛС. Государственное регулирование осуществляется путем установления институциональных норм: федеральных законов РФ (ФЗ РФ); постановлений и распоряжений Правительства РФ (ПП РФ; РП РФ), приказов федеральных органов исполнительной власти РФ: Федеральной антимонопольной службы (ФАС России), Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России), основные из которых представлены в таблице 1.

Вскоре после распада СССР, в 1992 г., в России для предотвращения неконтролируемых скачков цен на ЛП, был утвержден первый Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, целью которого было ограничение роста цен на самые востребованные лекарственные препараты. За минувшие 30 лет его структура и содержание многократно пересматривались. С 1998 г. необходимость наличия актуального Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарствен-

**Система государственных институциональных норм в сфере
фармацевтической деятельности**

**The system of state institutional norms in the field of
pharmaceutical activity**

№ п/п	Государственная институциональная норма	Законодательные и нормативные правовые акты	Объект регулирования
1.	Государственное регулирование цен на лекарственные препараты.	ФЗ РФ № 61-ФЗ [2]; РП РФ № 2406-р [6]; ПП РФ № 979 [7]; приказ ФАС № 820/20 [8].	Предельные отпускные цены производителей на лекарственные препараты. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам производителей.
2.	Бесплатное обеспечение лекарственными препаратами лиц, имеющих право на государственную социальную помощь.	ФЗ РФ № 178-ФЗ [9]; РП РФ № 2406-р [6].	Лекарственные препараты для обеспечения лиц, получающих государственную социальную помощь в виде набора социальных услуг, включающего бесплатное лекарственное обеспечение.
3.	Бесплатное обеспечение лекарственными препаратами лиц, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, сопровождающихся дорогостоящей лекарственной терапией.	ФЗ РФ № 323-ФЗ [10]; ПП РФ № 1416 [11]; РП РФ № 2406-р [6].	Лекарственные препараты для обеспечения лиц, страдающих редкими (орфанными) высокозатратными нозологиями, включенных в Федеральный регистр.
4.	Содержание в аптечных организациях минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи.	ФЗ РФ № 61-ФЗ [2]; РП РФ № 2406-р [6]; Приказ Минздрава России № 647н [12].	Лекарственные препараты для: - аптек готовых лекарственных форм, производственных, производственных с правом изготовления асептических лекарственных препаратов; - аптечных пунктов, аптечных киосков и индивидуальных предпринимателей, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность.

ных препаратов (ЖНВЛП) получила институциональное закрепление в Федеральном законе РФ от 22.06.1998 № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» и далее в 2010 г. в Федеральном законе РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [2]. Согласно установленным требованиям, Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) ежегодно пересматривается и утверждается распоряжением Правительства РФ [6]. В Перечень ЖНВЛП на 2022 г. было включено 808 международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных средств. В 2023 г. он пополнится 9 новыми МНН.

Для практического применения в процессе ценообразования, дополнительно к Перечню ЖНВЛП, разработаны и утверждены «Методика расчета предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» [7] и «Методика установления органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на

лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» [8]. Такой подход позволил стабилизировать российский фармацевтический рынок по номенклатуре ЛП, наиболее востребованных конечными потребителями при оказании медицинской помощи и лечении.

Государственная программа бесплатного обеспечения ЛП отдельных категорий граждан, имеющих право на государственную социальную помощь в виде набора социальных услуг (программа обеспечения необходимыми ЛП – ОНЛП), согласно федеральному закону РФ от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» [9] предоставляет право бесплатного лекарственного обеспечения декретированным группам граждан по номенклатуре препаратов, включенных в «Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций». Указанный перечень включает номенклатуру ЛП, установленную Перечнем ЖНВЛП [6]. Таким образом, на все ЛП для обеспечения граждан по программе ОНЛП распространяется государственное регулирование предельных отпускных цен.

Обеспечение ЛП граждан, страдающих высокозатратными нозологиями (с 2022 г. это программа «14 ВЗН»), институционально закреплено федеральным законом РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [10] и осуществляется согласно правилам организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, страдающих орфанными заболеваниями, при условии, что они зарегистрированы в федеральном регистре больных этими нозологиями [11]. Перечень ЛП, предназначенных для обеспечения граждан, страдающих высокозатратными нозологиями, также ежегодно актуализируется и утверждается Правительством РФ [6].

В целях обеспечения доступности для населения всем аптечным организациям регламентировано содержание минимального ассортимента ЛП, наиболее востребованных при оказании медицинской помощи [2]. Перечень минимального ассортимента имеет два раздела. Первый предназначен для содержания в аптеках готовых лекарственных форм, производственных, производственных с правом изготовления асептических лекарственных препаратов и содержит 50 МНН лекарственных средств. Согласно второму разделу, аптечные пункты, киоски и индивидуальные предприниматели, занимающиеся фармацевтической деятельностью должны содержать минимальный ассортимент лекарственных средств, включающий 21 МНН [6]. Минимальный ассортимент, наряду с перечнями ЖНВЛП, ЛП, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, и ЛП, предназначенных для обеспечения граждан, страдающих высокозатратными нозологиями, ежегодно пересматривается и утверждается Правительством РФ. Следует отметить, что поддержание в аптечных организациях запасов ЛП минимального ассортимента формирует постоянную потребность в них, поскольку их отсутствие является нарушением «Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» и приводит к санкциям со стороны органов, контролирующих качество лекарственного обеспечения [12].

Кроме государственных институциональных норм, указанных в таблице 1, на процессы управления ассортиментной политикой ООТЛС могут оказывать влияние и другие меры государственной поддержки. К ним можно отнести федеральную целевую программу (ФЦП) «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2012 годы)», которая включала в себя подпрограммы «Сахарный диабет», «Туберкулез», «ВИЧ-инфекция», «Онкология», «Инфекции, передаваемые половым путем», «Психические расстройства», «Артериальная гипертензия» и «Вакцинопрофилактика» [13]. Хотя срок реализации этой ФЦП закончился 10 лет назад, отдельные подпрограммы продолжают самостоятельное существование в отредактированных под сегодняшние требования форматах. Таким примером является «Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период

до 2030 г.» [14]. Закончена разработка проектов федеральных программ «Борьба с сахарным диабетом», «Борьба с онкологическими заболеваниями» и другие. Полноценное лекарственное обеспечение представленных программ также является социально значимым направлением в сфере фармацевтической деятельности, в том числе и для субъектов оптового сегмента фармацевтического рынка.

Оценивая влияние государственных институциональных норм на управление ассортиментной политикой ООТЛС, следует выделить как положительные, так и негативные стороны. К положительным сторонам влияния следует отнести постоянную потребность в ЛП из рассмотренных перечней и минимального ассортимента для использования в медицинской практике и, следовательно, перманентный обеспеченный спрос на них со стороны медицинских и аптечных организаций, а также небольших ООТЛС. Кроме того, постоянное взаимодействие субъектов оптового сегмента фармацевтического рынка с организациями-производителями лекарственных средств может способствовать развитию более прочных связей и предоставлению ООТЛС различных экономических преференций (например, отсрочка платежей, товарное кредитование). Таким образом, включение в товарный ассортимент указанных ЛП всегда будет иметь положительный торговый баланс, что в условиях жесткой конкуренции будет предоставлять ООТЛС определенные конкурентные преимущества. При этом государством сохраняется и поддерживается социальная ответственность фармацевтического бизнеса перед населением страны.

Негативной стороной влияния государственных институциональных норм на ассортиментную политику ООТЛС является, в первую очередь, государственное регулирование предельных отпускных оптовых цен на ЛП, входящие в перечень ЖНВЛП. Включение таких препаратов в ассортимент ведет к ограничению эффективности коммерческой деятельности за счет их невысокой маржинальной прибыли, при сохранении наравне с другими препаратами издержек на содержание в запасах и логистику. В связи с этим, регулируемый товарный ассортимент в крупных ООТЛС составляет порядка 15-20% от всей его номенклатуры по количеству SKU, и не более 25% по объемам оптовых продаж.

Заключение. В результате проведенного анализа установлена существенная степень влияния государственных институциональных норм на процессы формирования товарного ассортимента в российских ООТЛС. Это влияние имеет двойственный характер, с одной стороны, обеспечивается устойчивая, но небольшая по величине экономическая рентабельность работы ООТЛС с ЛП, попадающими под систему государственного регулирования. При этом обеспечивается социальная ответственность фармацевтического бизнеса в оптовом сегменте рынка. С другой стороны, включение таких препаратов в товарный ассортимент, тормозит развитие ООТЛС. Выход из такой ситуа-

ции, по нашему мнению, лежит в сбалансированности структуры товарного ассортимента, разработке и внедрении мер по снижению всех издержек, связанных с движением ЛП по товаропроводящим маршрутам.

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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон от 28.12.2009 № 381-ФЗ «Об основах государственного регулирования торговой деятельности в Российской Федерации». [Federal'nyj zakon ot 28.12.2009 № 381-FZ «Ob osnovah gosudarstvennogo regulirovaniya torgovoj deyatel'nosti v Rossijskoj Federacii» [Federal Law No. 381-FZ of December 28, 2009 "On the Fundamentals of State Regulation of Trading Activities in the Russian Federation"]. (In Russ)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_95629/
2. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» [Federal Law No. 61-FZ of April 12, 2010 "On the Circulation of Medicines"]. (In Russ)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 80 «Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза». [Reshenie Soveta Evrazijskoj ekonomicheskoj komissii ot 03.11.2016 № 80 «Ob utverzhdenii Pravil nadležashchej distrib'yutorskoj praktiki v ramkah Evrazijskogo ekonomicheskog soyuza» [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 No. 80 "On approval of the Rules for Good Distribution Practice within the Eurasian Economic Union"]. (In Russ)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207404/
4. Федеральный закон от 04.05.2011 № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности». [Federal'nyj zakon ot 04.05.2011 № 99-FZ «O licenzirovanii otdel'nyh vidov deyatel'nosti» [Federal Law No. 99-FZ dated 04.05.2011 "On Licensing Certain Types of Activities"]. (In Russ)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_113658/
5. Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 31.03.2022 № 547 «Ob utverzhdenii Polozheniya o licenzirovanii farmacevticheskoj deyatel'nosti» [Decree of the Government of the Russian Federation of March 31, 2022 No. 547 "On Approval of the Regulation on Licensing Pharmaceutical Activities"]. (In Russ)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_413815/
6. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 06.10.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 12.10.2019 № 2406-r (red. ot 06.10.2022) «Ob utverzhdenii perechnya zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov, a takzhe perechney lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi» [Decree of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No. 2406-r (as amended on October 6, 2022) "On approval of the list of vital and essential medicines, as well as the lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines necessary for the provision of medical care"]. (In Russ)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/
7. Постановление Правительства РФ от 15.09.2015 № 979 (ред. от 31.10.2020) «Методика расчета предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 15.09.2015 № 979 (red. ot 31.10.2020) «Metodika rascheta predel'nyh otpusnyh cen proizvoditelej nalekarstvennye preparaty, vkluchennye v perechen' zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov» [Decree of the Government of the Russian Federation of September 15, 2015 No. 979 (as amended on October 31, 2020) "Methodology for calculating the maximum selling prices of manufacturers for medicines included in the list of vital and essential medicines"]. (In Russ)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_186127/
8. Приказ ФАС России от 09.09.2020 № 820/20 «Об утверждении Методики установления органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов». [Prikaz FAS Rossii ot 09.09.2020 № 820/20 «Ob utverzhdenii Metodiki ustanovleniya organami ispolnitel'noj vlasti sub»ektov Rossijskoj Federacii predel'nyh razmerov optovyh nadbavok i predel'nyh razmerov roznichnyh nadbavok k fakticheskim otpusnym cenam, ustanovlennym proizvoditelyami lekarstvennyh preparatov, na lekarstvennye preparaty, vkluchennye v perechen' zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov» [Order of the Federal Antimonopoly Service of Russia dated 09.09.2020 No. 820/20 "On

Approval of the Methodology for Setting the Limits of Wholesale Markups and Limits of Retail Markups by the Executive Authorities of the Subjects of the Russian Federation to the Actual Selling Prices Set by Manufacturers of Medicinal Products for Medicinal Products Included in the List life-saving and essential medicines"]. (In Russ)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_362490/

9. Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи». [Federal'nyj zakon ot 17.07.1999 № 178-FZ «O gosudarstvennoj social'noj pomoshchi» [Federal Law of July 17, 1999 No. 178-FZ "On State Social Assistance"]. (In Russ)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_23735/
10. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii» [Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 "On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation"]. (In Russ.)]. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895
11. Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 № 1416 (ред. от 26.06.2021) «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта - Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 26.11.2018 № 1416 (red. ot 26.06.2021) «O poryadke organizacii obespecheniya lekarstvennymi preparatami lic, bol'nyh gemofiliej, mukoviscidozom, gipofizarnym nanizmom, boleznyu Goshe, zlokachestvennymi novoobrazovanijami limfoidnoj, krovetvornoj i rodstvennyh im tkanej, rassejannym sklerozom, gemolitiko-uremicheskim sindromom, yunosheskim artritom s sistemnym nachalom, mukopolisaharidozom I, II i VI tipov, aplasticheskoj anemiej neutochnennoj, nasledstvennym deficitom faktorov II (fibrinogena), VII (labil'nogo), X (Styuarta - Prauera), lic posle transplantacii organov i (ili) tkanej, a takzhe o priznanii utrativshimi silu nekotoryh aktov Pravitel'stva Rossijskoj Federacii» [Decree of the Government of the Russian Federation of November 26, 2018 No. 1416 (as amended on June 26, 2021) "On the procedure for organizing the provision of medicines to persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, malignant neoplasms of the lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, hemolytic uremic syndrome, juvenile arthritis with a systemic onset, mucopolysaccharidosis types I, II and VI, unspecified aplastic anemia, hereditary deficiency of factors II (fibrinogen), VII (labile), X (Stuart-Prower), persons after organ transplantation and (or) fabrics, as well as on the invalidation of certain acts of the Government of the Russian Federation"]. (In Russ.)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_311869/
12. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 31.08.2016 № 647n «Ob utverzhenii Pravil nadležashchej aptechnoj praktiki lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya» [Order of the Ministry of Health of Russia dated August 31, 2016 No. 647n "On Approval of the Rules for Good Pharmacy Practice of Medicinal Products for Medical Use"]. (In Russ.)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210618/
13. Постановление Правительства РФ от 10.05.2007 № 280 «О федеральной целевой Программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2012 годы)». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 10.05.2007 № 280 «O federal'noj celevoj Programme «Preduprezhdenie i bor'ba s social'no znachimymi zabolevanijami (2007-2012 gody)» [Decree of the Government of the Russian Federation of May 10, 2007 No. 280 "On the Federal Target Program "Prevention and Control of Socially Significant Diseases (2007-2012)". (In Russ.)]. <https://base.garant.ru/4184672/>
14. Распоряжение Правительства РФ от 21.12.2020 № 3468-р «Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года». [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 21.12.2020 № 3468-r «Ob utverzhenii Gosudarstvennoj strategii protivodejstviya rasprostraneniyu VICH-infekcii v Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda» [Decree of the Government of the Russian Federation of December 21, 2020 No. 3468-r "On Approval of the State Strategy to Combat the Spread of HIV Infection in the Russian Federation for the Period until 2030"]. (In Russ.)]. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_372322/

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ «ЛОНГ-КОВИДА» С ПОРАЖЕНИЕМ ЭНДОКРИННОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМ

ИВАНОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

КОВАЛЕНКО ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Митрофана Седина, 4, e-mail: julendo@mail.ru

КОРОЛЬ ИННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, e-mail: innakorol1@mail.ru

МЕЗИНОВА АННА ВЯЧЕСЛАВОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3698-5924; ассистент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, e-mail: nanun1971@yandex.ru

КОКОВА ЕВГЕНИЯ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; врач-эндокринолог клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350042, Краснодар, ул. Зиповская, 4/1, e-mail: zelenova2007@mail.ru

АНАНЬЕВА ЕЛЕНА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0781-1258; ординатор первого года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, e-mail: elenaananevaa@gmail.com

Реферат. Введение. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется большим размахом клинических проявлений, что связано с наличием рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2 во многих органах и тканях организма. Подострый тиреоидит, индуцированный COVID-19, трудно распознать из-за частого отсутствия классических симптомов тиреоидита. **Цель.** Продемонстрировать особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции, осложненной подострым тиреоидитом и перикардитом в отдаленный период. **Материал и методы.** Представлен клинический случай пациентки К., 56 лет, с поражением легочной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем в результате перенесенной новой коронавирусной инфекции. **Результаты и их обсуждение.** Подострый тиреоидит в результате инфекции SARS-CoV-2 может иметь нетипичное течение. Патогномичным признаком подострого тиреоидита является высокая скорость оседания эритроцитов. Лечение подострого тиреоидита в большинстве случаев требует назначения глюкокортикоидов. У некоторых пациентов назначение нестероидных противовоспалительных препаратов может оказаться достаточным для купирования симптомов. Не выявлено четкой связи сердечно-сосудистых симптомов при длительном COVID-19 с ранее существовавшей сердечно-сосудистой патологией. **Выводы.** В случае подострого тиреоидита, развившегося в результате инфекции SARS-CoV-2, необходимо своевременно назначить противовоспалительную терапию. С практической точки зрения важно вовремя распознать кардиореспираторные симптомы как неспецифическое проявление синдрома длительного COVID-19 и манифестацию патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, «лонг-ковид», подострый тиреоидит, глюкокортикоиды.

Для ссылки: Иванова Л.А., Коваленко Ю.С., Король И.В. и др. Клинический случай «лонг-ковид» с поражением эндокринной, сердечно-сосудистой и легочной систем // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.102-107. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).102-107.

A CLINICAL CASE OF «LONG-COVID» WITH DAMAGE TO THE ENDOCRINE, CARDIOVASCULAR AND PULMONARY SYSTEMS

IVANOVA LIUDMILA A., ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; D. Med. Sci., professor, Head of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

KOVALENKO YULIYA S., ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; C. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, e-mail: julendo@mail.ru

KOROL INNA V., ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; C. Med. Sci., Associate Professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, e-mail: innakorol1@mail.ru

SMEZINOVA ANNA V., ORCID ID: 0000-0003-3698-5924, Assistant Professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, e-mail: nanun1971@yandex.ru

KOKOVA YEVGENIYA A., ORCID ID: 0000-0002-7236-7341, endocrinologist of the clinic Kuban State Medical

Abstract. Introduction. Coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is characterized by a large range of clinical manifestations, which is associated with the presence of angiotensin-converting enzyme-2 receptors in many organs and tissues of the body. Subacute thyroiditis induced by COVID-19 is difficult to recognize due to the frequent absence of classical symptoms of thyroiditis. **Aim.** Demonstrate the features of the clinical course of a new coronavirus infection complicated by subacute thyroiditis and pericarditis in the distant period. **Material and Methods.** A clinical case of patient K., 56 years old, with damage to the pulmonary, cardiovascular and endocrine systems as a result of a new coronavirus infection was presented. **Results and discussion.** Subacute thyroiditis as a result of SARS-CoV-2 infection may have an atypical course. A pathognomonic feature of subacute thyroiditis is the high rate of erythrocyte sedimentation. The treatment of subacute thyroiditis in most cases requires the prescription of glucocorticoids. In some patients, prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs may be sufficient to relieve symptoms. There was no clear association of cardiovascular symptoms in long-term COVID-19 with pre-existing cardiovascular pathology. **Conclusion.** In the case of subacute thyroiditis developed as a result of SARS-CoV-2 infection, it is necessary to prescribe anti-inflammatory therapy in a timely manner. From a practical point of view, it is important to recognize cardiorespiratory symptoms in time as a non-specific manifestation of the long-term COVID-19 syndrome and the manifestation of cardiovascular pathology.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, «long covid», subacute thyroiditis, glucocorticoids.

For reference: Ivanova LA, Kovalenko YS, Korol IV, et al. A clinical case of «long-covid» with damage to the endocrine, cardiovascular and pulmonary systems. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 102-107.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).102-107.

Введение. Вспышка инфекции COVID-19, начавшаяся в Китае в 2019 году, стремительными темпами распространилась по всему миру и приобрела размеры пандемии [1]. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, число случаев заражения вирусом превышает 500 миллионов человек, из них более 18 миллионов приходится на Россию. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризуется большим размахом клинических проявлений и тяжестью инфекционного процесса. Помимо развития острого респираторного синдрома, имеют место и внелегочные проявления [2].

Вирусная агрессия обусловлена наличием рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2 в тканях организма, в том числе в щитовидной железе. Повреждение тиреоцитов связано как с прямым вирус-индуцированным действием, так и с иммуноопосредованным [3]. Одним из наиболее ярких заболеваний, вызванных агрессией SARS-CoV-2, является подострый тиреоидит. Это воспалительное заболевание щитовидной железы вирусной или поствирусной этиологии [4]. Подострый тиреоидит, индуцированный COVID-19, может быть труден для распознавания из-за частого отсутствия классических симптомов тиреоидита. Ведущую проблему у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, представляет безболеное течение подострого тиреоидита, в связи с чем своевременная диагностика и лечение заболевания могут запаздывать [5]. Спустя недели и месяцы после начала острого COVID-19 у людей сохраняются слабость, недомогание и отмечаются симптомы других заболеваний. 78 из 100 пациентов в обсервационном когортном исследовании, которые выздоровели от COVID-19, имели аномальные результаты на магнитно-резонансной томографии сердечно-сосудистой системы (медиана 71 день после постановки диагноза), и 36 из них сообщили об одышке и необычной усталости. [6]. «Лонг-ковид» – синдром, охватывающий длительное течение различных физических и пси-

хоневрологических симптомов, которые сохраняются более 12 недель без очевидного объяснения. В настоящее время неизвестно, какие пациенты подвергаются наибольшему риску развития длительного COVID, но признано, что существует взаимосвязь между тяжестью острого заболевания и вероятностью развития длительного COVID [7,8].

Цель. Продемонстрировать особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции, осложненной подострым тиреоидитом и перикардитом.

Материал и методы. В данной статье описывается клинический случай пациентки К., 56 лет, перенесшей новую коронавирусную инфекцию, что привело к осложнениям со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой и легочной систем. Пациентка подписала информированное согласие и разрешение на использование ее данных в рамках научных исследований.

Результаты и их обсуждение. Больная К., 56 лет, госпитализирована в кардиологическое отделение больницы скорой медицинской помощи 25.05.2022 г. с жалобами на давящие боли в левой половине грудной клетки, не связанные с физической нагрузкой, одышку, усиливающуюся в положении на низкой подушке, повышение температуры тела до 38,0°C преимущественно в вечернее время; повышение артериального давления (АД) до 160/90 мм рт. ст., общую слабость, отеки нижних конечностей.

Анамнез жизни. Диагноз аутоиммунного тиреоидита (АИТ) выставлен около 15 лет назад, короткое время принимала левотироксин натрия, который затем самостоятельно отменила.

13.11.2022 г. получила первую дозу Комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (Гам-КОВИД-Вак). 23.11.2022 г. у больной появился гриппоподобный синдром: повышение температуры тела, обильные выделения из носа. В течение 5 дней получала жаропонижающие

(ацетилсалициловая кислота), антибактериальные препараты. 04.12.2022 г. получила вторую дозу вакцины Гам-КОВИД-Вак.

В марте стали беспокоить приливы жара преимущественно в ночное время, бессонница. Больная расценила данные симптомы как проявления вегетативного синдрома при менопаузе, которая наступила у нее в возрасте 53 лет, и по совету подруги начала прием Климадинона в дозе, указанной в инструкции к препарату. На фоне приема препарата через 14 дней отметила уменьшение приливов жара, появление мажущих выделений из влагалища, нагрубание молочных желез, одышку, в связи с чем 27.04.2022 г. обратилась к врачу-гинекологу и участковому терапевту.

По направлению терапевта из поликлиники 28.04.2022 г. были проведены лабораторные исследования: биохимический анализ крови (БАК): с-реактивный белок (СРБ) – 18,62 мг/л (0-5,0), креатинин – 81,0 мкмоль/л (44,0-80,0), холестерин – 5,34 ммоль/л (0-5,2), тиреотропный гормон (ТТГ) – 10,0 мкМЕ/мл (0,27-4,2), свободный Т4 – 13,7 (10,8 – 22,0); и общий анализ крови (ОАК): скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 23 мм/ч, лейкоциты – $5,5 \cdot 10^9$ Е/л (4,0-9,0).

В начале мая одышка стала нарастать, появились боли в прекардиальной области, стало повышаться АД до 170/90 мм рт. ст. После дообследования врачом-гинекологом 03.05.2022 г. был выставлен клинический диагноз: Климактерические расстройства (метроррагия). Дефицит витамина Д. Ишемическая болезнь сердца? Артериальная гипертензия. Было назначено следующее лечение: витамин С 1000 мг утром; фолиевая кислота 0,4 мг+ цианокобаламин 0,002 мг 1 таблетка 1 раз в день; левотироксин натрия 25 мкг 1 раз в день утром за 40 минут до еды; калия йодид 1 таблетка 1 раз в день утром, свечи повидон-йод по 1 свече на ночь, витамин Д 10000 МЕ 1 таблетка 1 раз в день; омега-3 1000 мг по 1 капсуле 1 раз в день; калия +магния аспарагинат по 1 таблетке 2 раза в день; рибоксин по 2 таблетке 3 раза в день. Данные лекарственные препараты больная принимала на протяжении двух недель (до 17 мая). Также врачом-гинекологом было рекомендовано посещение врача-кардиолога, по рекомендации которого 05.05.2022 г. впервые выполнена эхокардиография (ЭХО-КГ): признаки диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) 1 типа. Гидроперикард (жидкость за правыми отделами до 9 мм, над верхушкой 10 мм, над задней стенкой левого желудочка 11,1 мм). Легочная гипертензия. Врачом-кардиологом было назначено лечение: ибупрофен 400 мг 2 раза в день, торасемид 5 мг 1 раз в день утром, которые пациентка принимала на протяжении 5 дней без эффекта. Проведены инструментальные исследования в динамике. ЭХО-КГ от 13.05.2022 г.: в области верхушки эхонегативное пространство до 10 мм, в области левого желудочка до 11 мм. Заключение: Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). ДДЛЖ I. Атеросклероз аорты. Гидроперикард.

Назначенное лечение не приносило облегчение, больная отметила еще большее нарастание одышки, повышение давления. В период с 11.05.2022 г. по 21.05.2022 г. пациенткой К. было получено внутривенно капельно: мексидол, цитофлавин, актовегин, элькар, магnezия, калий. После чего пациентка отметила нормализацию АД.

14.05.2022 г. были проведены лабораторные исследования в динамике. ОАК: без патологии (лейкоциты – $5,3 \cdot 10^9$ Е/л (4,0-9,0), СОЭ – 6 мм/ч), БАК: СРБ – 12 мг/л (0-8,0), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 387 ед/л (70,0-290,0), коагулограмма (фибриноген – 6,7 г/л (2,0-4,0).

С 17.05.2022 г. к вышеперечисленным жалобам добавились повышение температуры тела до 38,0°C преимущественно вечером, мышечные боли, из-за которых больной было трудно переворачиваться в постели. Принимала жаропонижающие и антибактериальные препараты. 22.05.2022 г. на 6 день болезни был проведен тест на COVID-19, который оказался отрицательным. 19.05.2022 г. консультирована кардиологом в динамике. К лечению добавлен телмисартан 40 мг.

В связи с усилением одышки, не стихающими болями в грудной клетке, повышением давления до 160/90 мм рт. ст. 25.05.2022 г. участковый терапевт направил на компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. Заключение: КТ-картина субсегментарного ателектаза S 7, 8 левого легкого. Признаки напряженного гидроперикарда (в области верхушки сердца и на уровне левого желудочка отмечается свободная жидкость с толщиной слоя до 29 мм). Медиастинальная лимфоаденопатия. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника.

После полученных данных КТ органов грудной клетки больная была госпитализирована в кардиологическое отделение больницы скорой медицинской помощи.

Данные лабораторных и инструментальных исследований от 26.05.2022 г.: ОАК без патологии, но СОЭ не исследовалась: лейкоциты – $5,6 \cdot 10^9$ Е/л (4,0-9,0), БАК: общий белок – 87,9 г/л (60,0-85,0), ЩФ – 394 ед/л (0-255,0), СРБ – 125 мг/л (0-6,0), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 476 МЕ/л (0-480,0), калий – 2,8 ммоль/л (3,9-6,1); коагулограмма: фибриноген 7,9 г/л (3,08-6,1); тиреоидные гормоны: ТТГ – 4,62 мкМЕ/мл (0,45-5,33), свободный Т4 – 0,93 нг/дл (0,61-1,12). ЭХО-КГ: в полости перикарда свободная жидкость до 18 мм, в плевральной полости – следы свободной жидкости, фракция выброса более 55%, атеросклероз аорты, кальциноз аорты, митрального и аортального клапанов, регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах. На электрокардиограмме – синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 80 ударов в минуту.

Пациентке был выставлен диагноз: Острый экссудативный перикардит. Митральная, трикуспидальная регургитация. Умеренная легочная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность IIA стадии – II функциональный класс (ФК) (по

NYHA). Атеросклероз аорты. Кальциноз аортального и митрального клапанов, аорты. Гипертоническая болезнь II стадии, риск 4 (очень высокий). Гипертоническая нефропатия. Хроническая болезнь почек С3а (СКФ = 50 мл/мин/1,73 м²).

Было назначено следующее лечение: фуросемид 40 мг внутривенно однократно при поступлении, инфузионная терапия: 0,9% раствор NaCl+омепразол 40 мг; раствор 5% глюкозы+инсулин 2 Ед+3% раствор KCl), медикаментозная терапия: бисопролол 10 мг, ¼ таблетки утром, спиронолактон 25 мг в обед, лозартан 100 мг ¼ таблетки вечером, ибупрофен 400 мг 1 таблетка 3 раза в день, левотироксин натрия 25 мкг утром за 40 минут до еды (последний пациентка отказалась принимать). Отмечала улучшение состояния после приема фуросемида в виде уменьшения отеков.

Учитывая наличие аутоиммунного тиреоидита в анамнезе, нерегулярный прием левотироксина натрия, изменения показателей тиреоидных гормонов (от 28.04.2022 г.), также было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: эхоструктура диффузно неоднородная, экзогенность незначительно повышена, объем щи-

товидной железы = 21,1 мл (объем правой доли = 5,9 мл, объем левой доли = 15,2 мл). Больная была осмотрена 27.05.2022 г. и на основании жалоб (повышение температуры тела), данных анамнеза (перенесенная острая вирусная инфекция в ноябре 2021 года, предположительно коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2), лабораторных и инструментальных данных (неоднородность резко увеличенной левой доли щитовидной железы) был выставлен клинический диагноз: Первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, стадия медикаментозной компенсации на фоне приема 25 мкг левотироксина натрия. Подострый тиреоидит. Перикардит вирусной этиологии. Избыточная масса тела (индекс массы тела - 29,2 кг/м²). Назначена пульс-терапия преднизолоном 500 мг на физиологическом растворе в течение трех дней.

28.05.2022 г. анализ крови на туберкулез – микобактерии не обнаружены. СРБ от 30.05.2022 г. – 79 мг/л (0-6,0). СОЭ от 31.05.2022г.: 56 мм/ч. Динамика показателей лейкоцитов крови, СОЭ, ферритина, СРБ, фибриногена, ЛДГ представлена в таблице.

Динамика показателей лейкоцитов крови и белков острой фазы

Таблица

Dynamics of indicators of blood leukocytes and proteins of the acute phase

Table

	28.04.	14.05.	26.05.	30.05.	31.05.	01.06.	06.06.	15.06.
СРБ, мг/л	18,62	12,0	125,0	79,0		74,0	5,0	181,85
Лейкоциты, 10 ⁹ Е/л	5,5	5,3	5,6	5,08		4,38		
СОЭ, мм/ч	23	6			56			16
Фибриноген, г/л		6,7	7,96				3,88	
Ферритин, нг/мл						244,0	150,0	
ЛДГ, МЕ/л			476,0			525,0	290,0	

31.05.2022 г. было проведено ЭХО-КГ в динамике: в полости перикарда свободная жидкость до 18 мм, в плевральной полости – до 10 мм. Регургитация на трикуспидальном клапане. Атеросклероз аорты. Кальциноз створок митрального и аортального клапанов.

В связи с тем, что на фоне проводимой лечением врачом терапии не наблюдалась положительная динамика 01.06.2022 г. было принято решение о начале пульс-терапии преднизолоном 500 мг внутривенно в течение 3 дней. Уже на второй день после начала пульс-терапии пациентка отметила улучшение в состоянии, уменьшение одышки, дискомфорта в прекардиальной области, нормализацию температуры тела.

01.06.2022 г. были проведены лабораторные исследования в динамике: ЛДГ – 525 ед/л (0-480,0), ферритин – 244,6 нг/мл (11,0-306,8), СРБ – 74,0 мг/л (0-6,0).

На ЭХО-КГ от 03.06.2022 г. положительная динамика – уменьшение свободной жидкости до 10-12

мм. 06.06.2022 г. пациентка отмечает значительное улучшение общего состояния, отсутствие температуры, одышки и дискомфорта в прекардиальной области. На ЭХО-КГ от 06.06.2022 г.: уменьшение свободной жидкости в перикарде: слева до 10 мм, справа – следы. Отмечается снижение острофазовых показателей, увеличение Д-димера до 5769 нг/мл, в связи с чем пациентке был назначен апиксбан 2,5 мг 2 раза в день.

07.06.2022 г. в связи со сложившимися семейными обстоятельствами и улучшением в самочувствии больная от дальнейшего стационарного лечения отказалась и выписалась с рекомендациями: наблюдение кардиолога, эндокринолога по месту жительства; гипохолестериновая гипокалорийная диета с ограничением соли, жидкости; прием лекарственных препаратов: бисопролол 1,25 мг по 1 таблетке в обед длительно, под контролем частоты сердечных сокращений; лозартан 25 мг по 1 таблетке вечером под контролем АД длительно; колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки 3 месяца; омега-3 40 мг ве-

чером на время приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС); консультация врача-кардиолога в Центре грудной хирургии, ЭХО-КГ контроль через 7 дней; левотироксин натрия 25 мкг утром за 40 минут до еды; контроль ТТГ, свободного Т4, УЗИ щитовидной железы через 6 месяцев.

Через неделю после выписки больная почувствовала ухудшение состояния. Вновь появилась одышка, слабость. 15.06.2022 г. пациентка сдала кровь на антитела к COVID-19, антитела выявлены в высоком титре (18,014 – количественный анализ), что подтверждает перенесенную коронавирусную инфекцию. Вновь выявлено повышение СРБ до 181,85 мг/л, СОЭ – 16 мм/ч. Данные гормональных исследований говорят об эутиреозе: ТТГ – 4,05 мкМЕ/мл, свободный Т4 – 16,7 пмоль/л., свободный Т3 – 4,49 пмоль/л.

Пациентка больше не обращалась к врачам. По нашей просьбе были повторно проведены исследования. 24.08.2022 г. ОАК: лейкопения – лейкоциты – $3,6 \cdot 10^9$ Е/л (4,0-9,0), СОЭ – 26 мм/ч, СРБ – 4,57 мг/л, тиреоидный статус в норме: ТТГ – 4,53 пмоль/л, сТ4 – 10,45 пмоль/л, сТ3 – 4,21 пмоль/л. На УЗИ щитовидной железы 2.08.2022 г. в динамике объем обеих долей увеличился: правой доли – 7,67 мл, объем левой доли – 35,39 мл. На ЭХО-КГ 22.08.2022 г. жидкости в полости перикарда не обнаружено.

Можно предполагать, что в ноябре пациентка перенесла COVID-19. Проявления мультисистемного воспалительного синдрома у пациентки с уже отрицательным результатом теста на COVID-19, но положительными тестами на антитела, позволяют предполагать, что он является результатом искаженной реакции приобретенного иммунитета, а не острой вирусной инфекции [8]. Наличие в анамнезе АИТ, по нашему мнению, способствовало длительной персистенции вируса в клетках организма. В марте появление приливов жара и бессонница были связаны с развитием деструктивного тиреотоксикоза, и не являлись проявлением климактерического синдрома. Затем наступила стадия гипотиреоза (ТТГ был 10 мЕд/мл), потребовавшая заместительной терапии. Через 2 недели приема левотироксина натрия нормализовался ТТГ. Скорее всего, повышение температуры у пациентки в мае было обусловлено продолжающимся течением подострого тиреодита. Изменения в легких, боли в грудной клетке подтверждают, что она перенесла острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом SARS-COV-2. Обращало на себя внимание отсутствие болевого синдрома в щитовидной железе, который типичен для картины подострого тиреодита. Возможно, это было обусловлено частым приемом НПВС. Значительное превышение объема левой доли щитовидной железы, диффузная неоднородность эхоструктуры и отсутствие «облаковидных» гипоехогенных зон также указывают на нетипичное течение данного заболевания. Большое значение в постановке диагноза подострого тиреодита сыграла высокая СОЭ. Для лечения подострого тиреодита больным чаще всего пока-

заны глюкокортикоиды в стартовой дозе 40 мг на длительное время, хотя у некоторых пациентов назначение НПВС может оказаться достаточным для купирования симптоматики заболевания. В случае, когда имеет место выраженный болевой синдром или при неэффективности НПВС, что мы наблюдали и у нашей пациентки, рекомендуется назначение глюкокортикоидов – преднизолона per os [9].

Развитие перикардита вследствие инфекции SARS-COV-2 было подтверждено в исследовании, проведенном в Израиле, в которое было включено 530 пациентов. Выпот в полости перикарда был обнаружен у 75 (14%). При этом только у 17 (3.2%) из них были выявлены критерии острого перикардита [10]. Мы предполагаем, что развитие перикардита в данной клинической ситуации также связано с COVID-19. Появление симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы в отдаленный период (более 12 недель) после перенесенной инфекции может укладываться в пост-ковидный синдром. У нашей пациентки пульс-терапия преднизолоном позволила полностью устранить перикардит. Однако проявления подострого тиреодита не исчезли, о чем свидетельствуют увеличение объема щитовидной железы, сохранение высоких цифр СОЭ и слабость, которая продолжает беспокоить пациентку. Необходимо было провести еще курс пульс-терапии или перевести на прием глюкокортикоидов в стартовой дозе 40 мг per os, с последующим тщательным наблюдением.

Выводы. Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что распространенность подострого тиреодита, индуцированного COVID-19, в реальности намного больше, чем показывает статистика, ведь такое коварное заболевание как коронавирусная инфекция, имеет большое количество неспецифических проявлений и осложнений на другие органы. Важно знать об особенностях протекания подострого тиреодита на фоне или после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 в виде безболевого и атипичных форм. В случае, когда у пациентов, инфицированных вирусной инфекцией, в особенности вирусом SARS-CoV-2, наблюдаются симптомы тиреотоксикоза, такие как приливы жара, тахикардия, тремор рук, важно дифференцировать проявления коронавирусной инфекции от подострого тиреодита для своевременного назначения противовоспалительной терапии. Учитывая высокую частоту постковидного синдрома, необходимо дифференцировать две клинические ситуации – кардиореспираторные симптомы как неспецифическое проявление синдрома длительного COVID-19 и манифестацию патологии сердечно-сосудистой системы.

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 гонимар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коваленко Ю.С., Иванова Л.А., Король И.В., Бижева Т.В. Сахарный диабет и COVID-19. Особенности взаимного влияния двух пандемий // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С.58–66. [Kovalenko YuS, Ivanova LA, Korol' IV, Bizheva TV. Saxarnyj`j diabet i COVID-19. Osobennosti vzaimnogo vliyaniya dvux pandemij [Diabetes mellitus and COVID-19. Features of the mutual influence of two pandemics]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny` [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2021; 14 (4): 58–66. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).58-66
2. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.21) // М-во здравоохранения Российской Федерации. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 237 с. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Vremennyye metodicheskie rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19); Versiya 13 (14.10.21) [Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus disease (COVID-19); Version 13 (14.10.21)]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2021; 237 p. (In Russ.)].
3. Garg MK, Gopalakrishnan M, Yadav P, Misra S. Endocrine Involvement in COVID-19: Mechanisms, Clinical Features, and Implications for Care. Indian J Endocrinol Metab. 2020; Sep-Oct 24 (5): 381-386. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_440_20
4. Brancatella A, Ricci D, Viola N, et al. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105 (7): 276. DOI: 10.1210/clinem/dgaa276
5. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. Rev Endocr Metab Disord. 2021; 22 (4): 1027-1039. DOI: 10.1007/s11154-021-09648-y
6. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. Lancet Infect Dis. 2020; Oct 20(10): 1115-1117. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30701-5
7. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, et al. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? Lung. 2021; 199 (2): 113-119. DOI: 10.1007/s00408-021-00423-z
8. Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. Nat. Rev. Immunol. 2020; 20: 453–454. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5>
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1112 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo [Endocrinology: national guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2018; 800 p. (In Russ.)].
10. Ghantous E, Szekely Y, Lichter Y, et al. Pericardial Involvement in Patients Hospitalized With COVID-19: Prevalence, Associates, and Clinical Implications. J Am Heart Assoc. 2022; 11 (7): 024363. DOI: 10.1161/JAHA.121.024363

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ, ИМИТИРУЮЩЕЙ МУКОЦЕЛЕ ЛОБНОЙ ПАЗУХИ

ЗЕЛЁВА ОЛЕСЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0143-4655; заведующая оториноларингологическим отделением, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, г. Самара, Россия, 443099, ул. Чапаевская, 89, e-mail: olesyalorik@gmail.com

ЗЕЛЬТЕР ПАВЕЛ МИХАЙЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1346-5942; канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, г. Самара, Россия, 443099, ул. Чапаевская, 89, e-mail: pzelter@mail.ru

КОЛСАНОВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4144-7090; ректор ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий, профессор РАН, докт. мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, г. Самара, Россия, 443099, ул. Чапаевская, 89, e-mail: avkolsanov@mail.ru

СИДОРОВ ЕГОР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2850-8768; врач-рентгенолог, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, г. Самара, Россия, 443099, ул. Чапаевская, 89, e-mail: egors9494@yandex.ru

ЦОЙ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6746-5625; врач-оториноларинголог, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, г. Самара, Россия, 443099, ул. Чапаевская, 89, e-mail: friend.003@mail.ru

ИВАНОВА ОЛЬГА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4524-2671; заведующая патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, канд. мед. наук, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, г. Самара, Россия, 443099, ул. Чапаевская, 89, e-mail: o.v.ivanova@samsmu.ru

Реферат. Введение. Дифференциальная диагностика новообразований околоносовых пазух не теряет свою актуальность. Доброкачественные образования полости носа и околоносовых пазух, как правило, в начале своего формирования имеют бессимптомное течение, а также не всегда специфические признаки при диагностических исследованиях. Контроль состояния пациента компьютерной томографии свидетельствуют о благоприятном прогнозе для данного пациента. **Цель.** Представить собственное клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения ювенильной оссифицирующей фибромы, имитирующей мукоцеле лобной пазухи. **Материал и методы.** Пациент Ф., 20 лет, с жалобами на отек верхнего и нижнего века левого глаза, ощущение пульсации и боль в области левого надбровья, дискомфорт в проекции левой верхнечелюстной пазухи, затруднение дыхания. Проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. В статье подробно изложены анамнез заболевания, клинические проявления, результаты обследования с патоморфологическим исследованием, консервативное и хирургическое лечение с описанием хода операции. **Результаты и их обсуждение.** Операция прошла успешно. Пациент был выписан на седьмые сутки после операции, с клиническим диагнозом: ювенильная оссифицирующая фиброма. Контрольное КТ околоносовых пазух было выполнено через 6 месяцев, содержимого в левой лобной пазухе не определялось. **Выводы.** Приведенные данные необходимы практикующим врачам при проведении дифференциальной диагностики, потому что только данные интраоперационной картины и гистологическое заключение позволили поставить правильный диагноз. **Ключевые слова:** доброкачественные новообразования околоносовых пазух, фиброма, мукоцеле, околоносовые пазухи.

Для ссылки: Зелёва О.В., Зельтер П.М., Колсанов А.В., и др. Клиническое наблюдение ювенильной оссифицирующей фибромы, имитирующей мукоцеле лобной пазухи // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.108-112. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).108-112.

CLINICAL CASE OF JUVENILE OSSIFYING FIBROMA (JOF) MIMICKING FRONTAL SINUS MUOCOCELE

ZELEVA OLESYA V., ORCID ID: 0000-0003-0143-4655; the Head of the Otorhinolaryngological Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, 443099, st. Chapaevskaya, 89, e-mail: olesyalorik@gmail.com
ZELTER PAVEL M., ORCID ID: 0000-0003-1346-5942; C. Med. Sci., Assistant Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Samara State Medical University, Samara, Russia, 443099, st. Chapaevskaya, 89, e-mail: pzelter@mail.ru

KOLSANOV ALEKSANDR V., ORCID ID: 0000-0002-4144-7090; Rector of Samara State Medical University, the Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with a Course of Innovative Technologies, Professor of the Russian Academy of Sciences, D. Med. Sci., Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia, 443099, st. Chapaevskaya, 89, e-mail: avkolsanov@mail.ru

SIDOROV EGOR A., ORCID ID: 0000-0002-2850-8768; Radiologist, Assistant Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Samara State Medical University, Samara, Russia, 443099, st. Chapaevskaya, 89, e-mail: egors9494@yandex.ru

TSOI ALEXANDER V., ORCID ID: 0000-0002-6746-5625; Otorhinolaryngologist, Samara State Medical University, Samara, Russia, 443099, st. Chapaevskaya, 89, e-mail: friend.003@mail.ru

IVANOVA OLGA V., ORCID ID: 0000-0003-4524-2671; the Head of the Pathoanatomical Department, Pathologist, C. Med. Sci., Samara State Medical University, Samara, Russia, 443099, st. Chapaevskaya, 89, e-mail: o.v.ivanova@samsmu.ru

Abstract. Introduction. Differential diagnosis of neoplasms of the paranasal sinuses does not lose its relevance. Benign formations of the nasal cavity and paranasal sinuses at the beginning of their formation have an asymptomatic course, as well as not always specific signs in diagnostic studies. Computed tomography monitoring of the patient's condition indicates a favorable prognosis for this patient. **Aim.** To present our own clinical observation of the successful diagnosis and treatment of juvenile ossifying fibroma imitating the mucocele of the frontal sinus. **Material and Methods.** Patient F., 20 years old, complains of swelling of the upper and lower eyelids of the left eye, a pulsation and pain in the left brow area, discomfort in the projection of the left maxillary sinus, difficulty in breathing. Conducted general clinical, laboratory and instrumental research methods. The article details the history of the disease, clinical manifestations, the results of the examination with pathomorphological examination, conservative and surgical treatment with a description of the operation. **Results and discussion.** The operation was successful. The patient was discharged on the seventh day after surgery with a clinical diagnosis of juvenile ossifying fibroma. The control CT scan of the paranasal sinuses was performed after 6 months, the content in the left frontal sinus was not determined. **Conclusion.** These data are necessary for practitioners when conducting differential diagnosis, because only the data of the intraoperative picture and the histological verification made it possible to make the correct diagnosis.

Key words: benign neoplasms of the paranasal sinuses, fibroma, mucocele, paranasal sinuses.

For reference: Zeleva OV, Zelter PM, Kolsanov AV, et al. Clinical observation of juvenile ossifying fibroma imitating the mucocele of the frontal sinus. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 108-112.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).108-112.

Введение. В последние годы дифференциальная диагностика новообразований околоносовых пазух не теряет свою актуальность. Доброкачественные образования полости носа и околоносовых пазух, как правило, в начале своего формирования имеют бессимптомное течение. С течением времени симптомы различных доброкачественных поражений околоносовых пазух клинически проявляются схоже. К клиническим проявлениям относят заложенность носа, дискомфорт в проекции пораженной пазухи, затруднение носового дыхания через одну или обе половины носа, редко носовое кровотечение. Образования околоносовых пазух могут приводить к тяжелым последствиям из-за своего неконтролируемого роста при несвоевременной диагностике и невовремя начатом адекватном лечении. Многие доброкачественные образования сдавливают, разрушают окружающие мягкие ткани и деформируют соседние костные структуры, приводя к формированию острого воспалительного процесса в пазухе, и, как следствие, в дальнейшем может сформироваться путь распространения инфекции из полости носа и околоносовых пазух в близлежащие органы, вызывая гнойные осложнения. Также, патологический процесс может закрывать соустье околоносового синуса, приводя к формированию острого воспалительного процесса в пазухе [1,2].

Цель исследования. Представить собственное клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения ювенильной оссифицирующей фибромы, имитирующей мукоцеле лобной пазухи.

Материал и методы. Приведен клинический случай успешной диагностики и оперативного лечения ювенильной оссифицирующей фибромы, имитирующей мукоцеле лобной пазухи. Работа выполнена на базе клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России г. Самары. Проведены клиническое, лабораторные и инструментальные методы исследования. От пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию.

Результаты. В отделение оториноларингологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара поступил пациент Ф., 20 лет, с жалобами на отек верхнего и нижнего века левого глаза, ощущение пульсации и боль в области левого надбровья,

дискомфорт в проекции левой верхнечелюстной пазухи, затруднение дыхания преимущественно через левую половину носа. Из анамнеза известно, что отек появился внезапно накануне. Далее появилась боль, дискомфорт и чувство пульсации в средней лицевой зоне, около месяца назад перенёс левосторонний верхнечелюстной синусит. Несколько месяцев ранее стал отмечать повышенную утомляемость, прогрессирующее снижение зрения. Был осмотрен офтальмологом: выявлено нарушение остроты зрения, полностью корректирующееся минусовыми линзами

При поступлении пациенту была выполнена обзорная рентгенография околоносовых пазух в прямой проекции. По данным рентгенографии отмечалось тотальное затемнение левой лобной пазухи (рис.1).



Рис. 1. Рентгенография околоносовых пазух в прямой проекции.

Отмечается тотально затемнение левой лобной пазухи

Fig. 1. Radiography of the paranasal sinuses in direct projection.

Total unilocular radiolucent lesion of left frontal sinus

Для дифференциальной диагностики содержимого была выполнена диагностическая пункция левой

лобной пазухи. При промывании пазухи получено незначительное количество слизистого отделяемого. В течение суток отмечилось нарастание отёка век левого глаза, появление гиперемии верхнего века, сужение глазной щели.

С целью уточнения диагноза пациенту выполнили компьютерную томографию околоносовых пазух, которая позволила определить не только поражённую пазуху, её размеры, состояние костных стенок, характер содержимого, но и взаимоотношения растянутой пазухи с окружающими органами и тканями. Томографию выполняли на компьютерном

томографе GE Revolution EVO 128 (Россия) со стандартными физико-техническими показателями для рутинного сканирования околоносовых пазух (120кВ, 50 мА). По данным компьютерной томографии дано заключение: Образование левой половины лобной пазухи (вероятно, мукоцеле) с истончением верхней и медиальной стенок левой глазницы. Искривление перегородки носа (рис.2).

Для оценки васкуляризации описанного образования было выполнено исследование с контрастированием (Йогексол, 50 мл со скоростью 4 мл/с, с выполнением артериальной и отсроченной фаз ска-

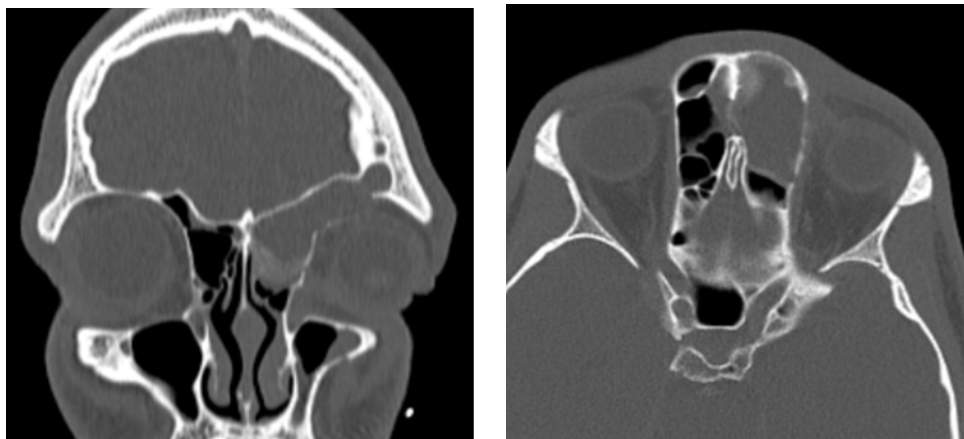


Рис. 2. КТ околоносовых пазух (костное электронное окно, корональная и аксиальная плоскости). Левая лобная пазуха totally заполнена содержимым с ремоделированием и склерозом костных стенок

Fig. 2. CT scan of the paranasal sinuses (bone window, coronal and axial images).

The left frontal sinus was totally filled with contents with remodeling and sclerosis of the bone walls

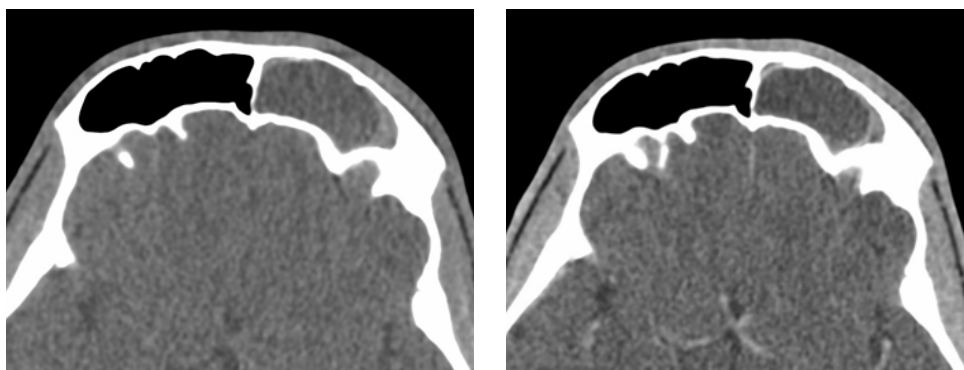


Рис. 3. КТ околоносовых пазух (мягкотканое электронное окно, аксиальная плоскость, до и после контрастирования). Определяются плотные стенки образования, накапливающие контрастное вещество

Fig. 3. CT scan of the paranasal sinuses (soft tissue electron window, axial plane, before and after contrast enhancement). MR images show avid septations and peripheral rim enhancement

нирования) (рис.3). Определялось умеренное накопление контрастного вещества по периферии образования.

Для уточнения характера образования и внутричерепного роста пациенту выполнили МРТ с контрастным усилением (Siemens Magnetom Trio (Германия) с напряженностью поля 3 Тл). По описанию: в лобной пазухе слева, распространяясь в ячейки рёшетчатого лабиринта, определяется образование размерами 28x35 мм с плотной оболочкой. Данных

за распространение в переднюю черепную ямку получено не было. Дано заключение: МР-картина мукоцеле лобной пазухи (рис.4).

Мукоцеле - снижение пневматизации одного или более околоносовых синусов за счет скопления в них слизи, часто сочетающееся с экспансией костных структур в результате нарушения дренирования синуса. Типичное мукоцеле лобной пазухи распространяется в переднюю часть орбиты в виде образования [3]. Основной жалобой при мукоцеле является

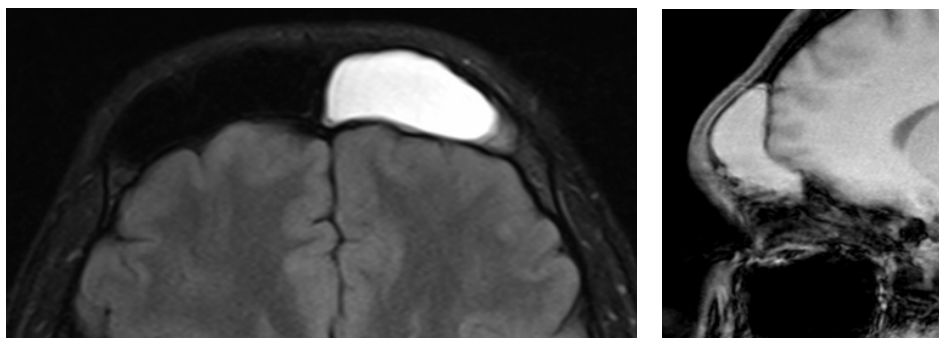


Рис. 4. МРТ головного мозга и околоносовых пазух. Режимы FLAIR в аксиальной плоскости и T1-ВИ в сагиттальной плоскости. Левая лобная пазуха totally заполнена содержимым с признаками высокого содержания белка. Распространения процесса в полость черепа не определяется.

Fig. 4. MRI of the brain and paranasal sinuses. FLAIR, the axial image and T1-WI in the sagittal image.

The left frontal sinus was totally filled with contents with signs of high protein content.

The spread of the process into the cranial cavity is not determined.

постоянная головная боль в области лба, затылка, более интенсивна может быть в месте локализации образования. Также могут быть жалобы на затруднение носового дыхания, снижение зрения. В целом данные визуализации и клинической картины соответствовали мукоцеле лобной пазухи.

Учитывая нарастающую отрицательную динамику, было принято решение о хирургическом вмешательстве комбинированным хирургическим доступом. Под контролем видеоэндоскопа 0о и 45 0 осмотрены обе половины носа и выполнена медиализация средней носовой раковины слева. С помощью серповидного скальпеля, распатора и кусачек удалён крючковидный отросток. Вскрыты передние клетки bulla ethmoidalis, клетки решётчатого лабиринта. Расширено естественное соустье лобной пазухи. Эндоскопом 45о осмотрена лобная пазуха. Визуализировано плотное объёмное образование, прилегающее к стенкам лобной пазухи, которое было невозможно удалить через сформированное соустье полностью. Принято решение о выполнении фронтотомии наружным доступом. На дне пазухи определялось объёмное образование с плотной стенкой, totally заполняющее лобный синус. С помощью щипцов Блексли патологическая ткань полностью

удалена. Полученный материал направлен на патолого-гистологическое исследование. Сама слизистая оболочка, выстилающая лобную пазуху, бледная с признаками атрофии в результате сдавления. Материал отправлен на гистологическое исследование.

При гистологическом исследовании выявлено, что опухолевая ткань представлена разнонаправленными переплетающимися пучками веретеновидных клеток с относительно моноформными ядрами, небольшим количеством коллагеновых волокон, множественными псаммомными тельцами с формированием костных балок, окружённых слоем остеобластов и единичными остеокластами. Так же отмечался неравномерный отёк, очаги кровоизлияний, скопление гемосидерина и гемосидерофагов. Данная патолого-гистологическая картина в полной мере соответствовала агрессивной псаммоматозной оссифицирующей фиброме (рис.5).

Послеоперационный период проходил без особенностей, пациент был выписан на седьмые сутки после операции.

Контрольная компьютерная томография околоносовых пазух была выполнена через 6 месяцев (рис.6) Содержимого в левой лобной пазухе не определялось.

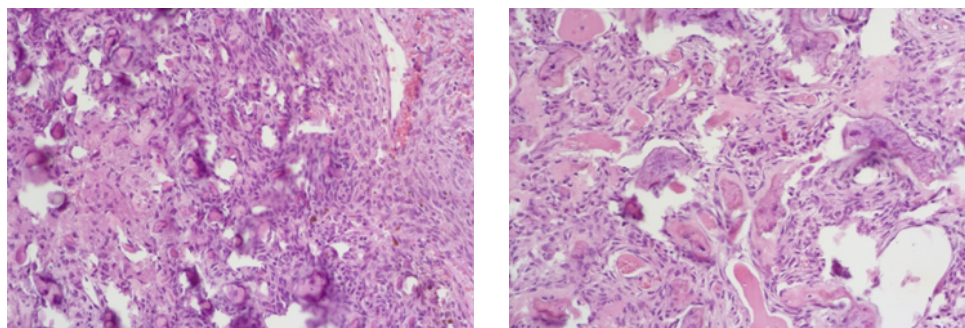


Рис. 5. Фрагменты опухолевой ткани, представленные разнонаправленными переплетающимися пучками веретеновидных клеток с моноформными ядрами, небольшим количеством коллагеновых волокон и множественными псаммомными тельцами (Гематоксилин, Эозин × 200)

Fig. 5. Tumor tissue fragments represented by multidirectional intertwining bundles of spindle-shaped cells with monomorphic nuclei, a small amount of collagen fibers and multiple psammoma bodies (H and E × 200)

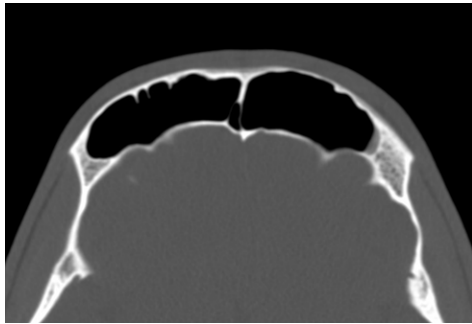


Рис. 6. КТ околоносовых пазух (костное электронное окно, аксиальная плоскость). Левая лобная пазуха не содержит патологического содержимого
 Fig. 6. CT scan of the paranasal sinuses (bone window, axial image). The left frontal sinus does not contain pathological contents

Ювенильная оссифицирующая фиброма (JOF, также называемая «активной оссифицирующей фибромой» (JAOF) или «агрессивной псаммоматоидной оссифицирующей фибромой») - доброкачественное фиброзно-кистозное образование. Данная форма оссифицирующей фибромы характеризуется массивным деструктивным поражением костей. Для опухоли характерны четкие границы и богатый клетками фиброз, опухоль содержит различное количество кальцинированных тканей, таких как кость или цемент. Оссифицирующую фиброму подразделяют на цементный, ювенильный трабекулярный и ювенильный псаммоматоидный типы [4]. Патология характеризуется быстрым ростом и высоким риском рецидива (30-58%). В связи с редкой встречаемостью быстрым ростом, большая их часть диагностируются у пациентов младше 12 лет, хотя сообщается о широком возрастном диапазоне (от 3 месяцев до 72 лет) [5]. Как и в нашем случае, наиболее частым локализацией оссифицирующей псаммоматоидной фибромы являются придаточные пазухи носа, где она может вызвать obstructive симптомы. Рентгенологически представляет собой хорошо отграниченное образование, окруженное окостеневшим краем. В редких случаях наблюдается инвазивный паттерн роста с вовлечением прилегающих структур, в том числе внутричерепного разрастания [6,7].

Выводы: данное клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциальной диагностики ювеноальной оссифицирующей фибромы и мукоцеле лобной пазухи на дооперационном этапе, а также диктует необходимость проведения патологистологического исследования всех образований околоносовых пазух с целью постановки правильного диагноза и определения дальнейшей тактики ведения и прогноза заболевания.

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 одо-

брена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lund VJ, Clarke PM, Swift AC, et al. Nose and paranasal sinus tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2): S111-S118. DOI: 10.1017/S0022215116000530. PMID: 27841122; PMCID: PMC4873911
- Saito K, Fukuta K, Takahashi M, et al. Benign fibroosseous lesions involving the skull base, paranasal sinuses, and nasal cavity. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1998 Jun;88(6):1116-9. DOI: 10.3171/jns.1998.88.6.1116. PMID: 9609311
- Mikals SJ, McCuiston AM, Ramanathan M. Unilateral Nasal Obstruction. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144(1):80-81. DOI:10.1001/jamaoto.2017.1801
- Kwon Y, Shin D, Kim J, et al. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma of the maxilla. *Arch Craniofac Surg.* 2020 Jun;21(3):193-197. DOI: 10.7181/acfs.2020.00108
- Peterson BR, Nelson BL. Juvenile Active Ossifying Fibroma. *Head Neck Pathol.* 2015 Sep;9(3):384-6. DOI: 10.1007/s12105-014-0595-8
- Sally Nguyen, Marc-André Hamel, Jade Chénard-Roy, et al. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma: A radiolucent lesion to suspect preoperatively, *Radiology Case Reports*, Volume 14, Issue 8, 2019, Pages 1014-1020, ISSN 1930-0433, DOI: 10.1016/j.radcr.2019.05.017
- Barth H, Maune S, E. Schluter E, et al. Benign fibroosseous tumors of the frontal skull base with intracranial extension. Report of 2 cases. *Hno*, 52 (2) (2004), pp. 140-144 DOI: 10.1007/s00106-003-0860-8
- Yilmaz I, Bal N, Ozluoglu LN. Isolated cementoossifying fibroma of the ethmoid bulla: a case report. *Ear Nose Throat J* 2006; 85:322-324 DOI: 10.1177/014556130608500512
- Грачев Н.С., Костоусова А.И., Ворожцов И.Н., и др. Ювенильная оссифицирующая фиброма синоназальной области. *Российская ринология.* – 2020. – Т. 28. – № 2. – С. 65-72. [Grachev NS, Kostousova AI, Vorozhcnov IN. Yuvenil'naya ossificiruyushchaya fibroma sinonazal'noj oblasti [Juvenile ossifying fibroma of the sinonasal region]. *Rossiyskaya rinologiya* [Russian rhinology]. 2020; 28(2): 65-72. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/rosrino20202802165
- Горожанина А.И., Грачев Н.С., Порожин Д.В., и др. Диагностика и хирургическая тактика при ювенильной оссифицирующей фиброме: обзор литературы. *Head and Neck / Голова и шея // Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи.* 2021. Т. 9. № 3. С. 96-105. [Gorozhanina AI, Grachev NS, Rogozhin DV. Diagnostika i hirurgicheskaya taktika pri yuvenil'noj ossificiruyushchej fibrome: obzor literatury [Diagnosis and surgical tactics in juvenile ossifying fibroma: literature review]. *Golova i sheya. Rossiyskoe izdanie. Zhurnal Obshcherossiyskoj obshchestvennoj organizacii Federaciiya specialistov po lecheniyu zabolevanij golovy i shei.* [Head and Neck. Russian edition. Journal of the All-Russian Public Organization Federation of Specialists in the Treatment of Head and Neck Diseases]. 2021; 9 (3): 96-105. (In Russ.)]. DOI: 10.25792/HN.2021.9.3.96-105

ПОРЯДОК ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЦЕНТРА МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ С МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ

КУБАСОВ РОМАН ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; канд. биол. наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: roman2001@gmail.com

СОКОЛЬНИКОВ ВАСИЛИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2886-0497; заведующий центром медицины катастроф ГБУЗ Архангельской области «Архангельская областная клиническая станция скорой медицинской помощи», 163000, Россия, Архангельск, пр. Дзержинского, д. 14; e-mail: v_sokolnikov@mail.ru

МАРТЫНОВ ВЛАДИСЛАВ ОЛЕГОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1374-5928; студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: mr.vlad29rus@gmail.com

СМЫКОВСКАЯ АДЕЛИНА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8140-328X; студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: adel.smykovskaya@gmail.com

КРЫМОВА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3036-5273; студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: Katerina_kiselev@list.ru

МЕНЬШУТИН ИГОРЬ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8058-8593; канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; главный врач ГБУЗ Архангельской области «Архангельская городская клиническая больница № 4», 163000, Россия, Архангельск, ул. Дачная, 30; e-mail: mensh80@mail.ru

КАЛИНИН АЛЕКСЕЙ ГЕНРИХОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0425-6359; докт. мед. наук, профессор Института общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: aleksei.kalinin1959@mail.ru

САННИКОВ АНАТОЛИЙ ЛЕОНИДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0405-659X; докт. мед. наук, профессор Института общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: jsannikov@yandex.ru

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

Реферат. Введение. Каждая чрезвычайная ситуация характеризуется значительными медико-санитарными последствиями. Решение вопроса спасения жизни, оказания медицинской помощи и сохранения здоровья пострадавших является одной из важнейших задач. Для своевременности и успешности оказания экстренной медицинской помощи существует необходимость в создании особых схем взаимодействия медицинских организаций. **Цель исследования** - оценка системы взаимодействия Архангельского областного центра медицины катастроф с медицинскими организациями для оказания экстренной медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях. **Материалы и методы.** Для исследования использованы нормативные правовые документы, регламентирующие деятельность Архангельского центра медицины катастроф. Источником информации явились официальные сайты министерства здравоохранения Архангельской области, Архангельской областной клинической станции скорой медицинской помощи. **Результаты и обсуждение.** В случае чрезвычайной ситуации в регионе основной объем лечебно-эвакуационных мероприятий и экстренной медицинской помощи организует служба медицины катастроф. С 2019 года в эту функцию выполняет центр медицины катастроф Архангельской областной клинической станции скорой медицинской помощи. Внутриведомственное и межведомственное взаимодействие строго регламентировано соответствующими нормативными документами. Информация о пострадавших передается в оперативно-диспетчерский отдел центра медицины катастроф. Одновременно вся информация передается в Федеральный центр медицины катастроф. Медицинская организация обязана ежесуточно докладывать о пострадавших в центр медицины катастроф. Также в функционал центра медицины катастроф входит необходимость создания «план-задания», который аккумулирует информацию о коечном фонде, формированиях и других силах и средствах, находящихся в регионе. **Заключение.** Анализ работы за последнее время показал, что объединение станций скорой медицинской помощи и центров медицины катастроф в одно юридическое лицо дало положительный эффект в рамках совершенствования экстренной медицинской помощи. Благодаря этому улучшены схемы взаимодействия между различными звеньями службы медицины катастроф. Все преобразования по модернизации организационных процессов соответствуют современным запросам и законодательным требованиям.

Ключевые слова: чрезвычайные ситуации, территориальный центр медицины катастроф, взаимодействие.

Для ссылки: Кубасов Р.В., Сокольников В.А., Мартынов В.О. и др. Порядок взаимодействия центра медицины катастроф с медицинскими организациями в чрезвычайных ситуациях // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.113-119. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(2).113-119.

THE PROCEDURE FOR COOPERATION OF THE CENTER FOR DISASTER MEDICINE WITH MEDICAL ORGANIZATIONS IN EMERGENCY SITUATIONS

KUBASOV ROMAN V., ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; *Cand. Biol. Sci., Associate Professor of the Department of Mobilization Training of Healthcare and Disaster Medicine, Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: romanas2001@gmail.com*

SOKOLNIKOV VASILY A., ORCID ID: 0000-0002-2886-0497; *Head of the Center for Disaster Medicine of "Arkhangelsk Regional Clinical Ambulance Station", 163000, Russia, Arkhangelsk, Dzerzhinsky Ave., 14; e-mail: v_sokolnikov@mail.ru*

MARTYNOV VLADISLAV O., ORCID ID: 0000-0003-1374-5928; *student of the Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: mr.vlad29rus@gmail.com*

SMYKOVSKAYA ADELINA I., ORCID ID: 0000-0001-8140-328X; *student of the Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: adel.smykovskaya@gmail.com*

KRYMOVA EKATERINA S., ORCID ID: 0000-0003-3036-5273; *student of the Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: Katerina_kiselev@list.ru*

MENSHUTIN IGOR Y., ORCID ID: 0000-0001-8058-8593; *Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Mobilization Training of Healthcare and Disaster Medicine, Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; Chief Physician of the Arkhangelsk Region State Medical Institution "Arkhangelsk City Clinical Hospital No. 4", 163000, Russia, Arkhangelsk, Dachnaya str., 30; e-mail: mensh80@mail.ru*

KALININ ALEXEY G., ORCID ID: 0000-0002-0425-6359; *Doctor of Medical Sciences, Professor of the Institute of Public Health, Healthcare and Social Work of the Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: aleksei.kalinin1959@mail.ru*

SANNIKOV ANATOLY L. ORCID ID: 0000-0003-0405-659X; *Doctor of Medical Sciences, Professor of the Institute of Public Health, Healthcare and Social Work of the Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: jsannikov@yandex.ru*

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

Abstract. Introduction. Each emergency situation is characterized by significant health consequences. Solving the issue of saving lives, providing medical care and keeping the health of victims is one of the most important tasks. For the timely and successful supply of emergency medical care, there is a need to create special schemes for the cooperation of medical organizations. **Aim.** estimation of the system of interrelation of the Arkhangelsk Regional Disaster Medicine Center with medical organizations to provide emergency medical aid to victims in emergency situations. **Material and methods.** Normative legal documents regulating the work of the Arkhangelsk Disaster Medicine Center were used for the study. The source of the information was the official websites of the Ministry of Health of the Arkhangelsk region, the Arkhangelsk Regional Clinical Ambulance Station. **Results and discussion.** In case of an emergency in the region, the main volume of medical evacuation measures and emergency medical care is organized by the Disaster Medicine system. Since 2019, this function has been performed by the Disaster Medicine Center of the Arkhangelsk Regional Clinical Ambulance Station. Intradepartmental and interdepartmental cooperation is strictly regulated by the relevant normative documents. Information about the suffered is sent to the operational dispatch department of the Disaster Medicine Center. At the same time, all information is transferred to the Federal Disaster Medicine Center. A medical organization is required to report about suffered to the Disaster medicine center every day. Also, the functionality of the Disaster medicine center includes the need to create a "task plan" that accumulates information about the bed pool, formations and other forces and means located in the region. **Conclusion.** An analysis of recent work has shown that the integration of emergency medical care stations and disaster medicine centers into one juridical entity has had a positive effect as part of the improvement of emergency medical care. Thanks to this, the interaction schemes between the various units of the disaster medicine service have been improved. All transformations for the modernization of organizational processes conform to modern requirements and legislative needs.

Keywords: emergency situations, territorial center of disaster medicine, interaction.

For reference: Kubasov RV, Sokolnikov VA, Martynov VO, et al. The procedure for cooperation of the center for disaster medicine with medical organizations in emergency situations. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 113-119. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(2).113-119.

Введение. В последние три десятилетия во всём мире, в том числе и в нашей стране, резко увеличилось количество крупномасштабных чрезвычайных ситуаций (ЧС). Они сопровождались значительными медико-санитарными потерями [1-3].

Отечественный опыт того времени по ликвидации последствий ЧС продемонстрировал недостаточную мощность медицинской службы гражданской обороны и системы здравоохранения в целом своевременно и эффективно выполнять весь необходимый комплекс мероприятий по медико-са-

нитарному обеспечению в сложившихся условиях. Ввиду этого появилась потребность в создании специальной медицинской службы в стране, предназначение которой заключалось в организации оказания медицинской помощи пострадавшим в ЧС. Создание службы медицины катастроф (СМК) началось с Постановления Совета Министров СССР от 07.04.1990 N 339 «О создании в стране службы экстренной медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях», в рамках которого ряду Министерств (здравоохранения, обороны, гражданской

авиации, путей и сообщений) было поручено выполнение ряда заданий по созданию центров экстренной медицинской помощи, предназначенных к действиям в чрезвычайных ситуациях и оказание медико-санитарной помощи пострадавшим. По сей день система службы медицины катастроф в Российской Федерации действует и выполняет свои основополагающие цели и задачи [4,5].

Ежедневно люди сталкиваются с разнообразными опасностями в любой точке мира. Аварии, катастрофы, эпидемии, стихийные бедствия, социальные волнения приводят к ЧС с большим количеством пострадавших, которым необходимо оказывать медицинскую помощь. Многочисленные последствия ЧС в итоге выливаются в угрозы национальной безопасности страны [6, 7]. ЧС наносит не только экономический ущерб государству, но и невосполнимый медико-социальный ущерб [8].

Среди пострадавших около 50 % нуждаются в оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи. Из них свыше в каждом пятом случае медицинскую помощь необходимо оказывать в экстренной форме совместно с проведением медицинской эвакуации. При этом медицинские организации должны находиться в должной степени готовности к приему, оказанию экстренной медицинской помощи и лечению большого количества пострадавших на случай ЧС [9,10]. Особенно это актуально в случае возникновения ЧС в удаленных, труднодоступных районах [11]. Такие условия диктуют необходимость разработки особых схем взаимодействия между медицинскими организациями и создаваемыми на их базе медицинскими формированиями при оказании экстренной медицинской помощи и медицинской эвакуации [12,13].

Основной объем лечебно-эвакуационных мероприятий и экстренной медицинской помощи при ликвидации медико-санитарных последствий ЧС организует служба медицины катастроф регионов. Обеспечение готовности подразделений службы медицины катастроф и здравоохранения в целом определяет эффективность работы по спасению жизни и сохранению здоровья пострадавших в различных ЧС [14, 15].

Цель - оценка системы взаимодействия Архангельского областного центра медицины катастроф с медицинскими организациями для оказания экстренной медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях.

Материал и методы. Для исследования использована информация, полученная из официальных источников – сайты министерства здравоохранения Архангельской области, Архангельской областной клинической станции скорой медицинской помощи. Кроме этого, для анализа использованы нормативные правовые документы, регламентирующие деятельность центра медицины катастроф Архангельской областной клинической станции скорой медицинской помощи.

Результаты и их обсуждение. В Архангельской области изначально функции территориального

центра медицины катастроф выполнялись центром экстренной медицинской помощи, который базировался в отделении экстренной и консультативной медицинской помощи Архангельской областной клинической больницы. В 2000 году приказом департамента здравоохранения администрации Архангельской области был создан Архангельский областной центр медицины катастроф.

В 2010 году проведена реорганизация Архангельского областного центра медицины катастроф в форме присоединения к Архангельской областной клинической больнице. В 2013 году приказом главного врача Архангельской областной клинической больницы Архангельский областной центр медицины катастроф преобразован в территориальный центр медицины катастроф.

С марта 2019 года федеральное руководство территориальным центром медицины катастроф Архангельской области осуществляется из Федерального центра медицины катастроф при «Национальном медико-хирургическом Центре имени Н.И. Пирогова».

В конце 2019 года, согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 октября 2019 г. №827 «Об утверждении ведомственной целевой программы "Совершенствование оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи и деятельности Всероссийской службы медицины катастроф» центр медицины катастроф (ЦМК) Архангельской области становится структурным подразделением Архангельской областной клинической станции скорой медицинской помощи (АОКССМП) и располагается по адресу г. Архангельск, проспект Дзержинского, дом 14.

В настоящий момент структуру ЦМК при АОКССМП входят оперативно-диспетчерский отдел, организационно-методический отдел, учебно-методический отдел «Школа медицины катастроф». За 2020 год случилось 6397 ЧС, нештатных ситуаций и происшествий в Архангельской области, что на 359 случаев больше, чем в 2019 году. На базе ЦМК создан «план-задание», который включает в себя информацию о коечном фонде, медицинских формированиях и других силах и средствах медицинских организаций, находящихся на территории Архангельской области. Этот документ предназначен для использования при необходимости в случае возникновения ЧС.

Учебно-методический отдел «Школа медицины катастроф» функционирует с 2006 г. Специалисты, работающие в его штате, осуществляют регулярные обучающие занятия с личным составом МЧС, МВД, водителями автотранспортных средств, а также со студентами Северного государственного медицинского университета по правилам и приемам оказания первой помощи пострадавшим в различных ситуациях [16].

Одной из основных обязанностей ЦМК АОКССМП является организация взаимодействия при ЧС между медицинскими организациями для эффективного оказания соответствующей медицинской помощи.

По определенным критериям, которые изложены в распоряжении министерства здравоохранения Архангельской области от 29.09.2016 № 502-рд «О порядке предоставления оперативной информации о чрезвычайных (нештатных) ситуациях на территории Архангельской области и в учреждениях здравоохранения» каждая медицинская организация обязана немедленно сообщать в оперативно-диспетчерский отдел ЦМК АОКССМП об угрозе/возникновении ЧС или нештатной ситуации. Диспетчер, в свою очередь, передает ее оперативному дежурному, который ставит данную ЧС на контроль. Передается информация (первичное донесение – место, характеристика, краткое описание ЧС; последующее донесение – количество пострадавших, степень тяжести, в какие медицинские организации госпитализированы, диагнозы) по защищенному каналу (всероссийская система оперативных донесений) в Федеральный центр медицины катастроф при Национальном медико-хирургическом Центре имени Н.И. Пирогова. После этого ЦМК ведет эту чрезвычайную ситуацию от момента возникновения и до последней выписки пострадавшего. Медицинская организация обязана докладывать ЦМК о пострадавших ежедневно.

Решение вопросов по организации экстренной медицинской помощи пострадавшим при возникновении чрезвычайных ситуаций является одной из основных проблем. Величина медико-санитарных потерь находится в прямой зависимости от четкости выполнения организационных решений [17]. В Российской Федерации этим вопросом занимается Служба медицины катастроф. В других странах также созданы структуры, которые предназначены для организации медицинской помощи пострадавшим в ЧС. Они по своей структуре отличаются от российской [18].

Так, в США используется Национальная система медицины катастроф (National Disaster Management System). Она предполагает создание эвакуационных отделений на базе отрядов специализированной медицинской помощи. Для этих целей может быть использован коечный фонд в размере до 15% от всех коек медицинских организаций. Готовность к чрезвычайным ситуациям обеспечивается за счёт единого плана управления. Он регламентирует порядок взаимодействия между экстренными службами, учреждениями и созданными на их базе формированиями использование доступных материалов и ресурсов, а также обучения и подготовки кадров на случай ЧС [19, 20].

Приемлемый уровень готовности государств Европейского союза к ЧС достигнут за счет разработки единой схемы взаимодействия, подразумевающей коллективную взаимопомощь, совместную подготовку и использование медицинских ресурсов. Основной принцип работы европейской системы здравоохранения и медицины катастроф, соответственно, заложен в коллективном стратегическом плане.

Непосредственно в каждой европейской стране действует система, согласно которой близле-

жащий стационар к месту ЧС является основным, а все остальные – резервными [21]. Например, в Германии с 1973 года находится вертолетная авиация - спасательная охрана, которая охватывает все районы. Фактически, это был первый случай, когда страна предоставила полную спасательную систему воздушного базирования, в которой каждая вертолетная станция охватывает оперативный радиус 50 км. Такая практика впоследствии была распространена на другие европейские государства. Парамедики также используют спасательные наземные транспортные средства – RTW. Эти автомобили полностью оснащены высокотехнологичным оборудованием в соответствии с общенациональными стандартами. Подготовка парамедиков также стандартизирована, но правовые барьеры в отношении применяемых ими медицинских мер могут варьироваться. На борту RTW находится современное спасательное оборудование для сложных и опасных ситуаций, которое может дополнять оборудование пожарных команд. Также на борту перевозятся средства индивидуальной защиты от инфекционных заболеваний. Существуют специальные варианты этих транспортных средств для перевозки пациентов из отделений интенсивной терапии во время межбольничных перевозок на большие расстояния [22, 23].

Одним из самых высоких потенциалов готовности службы медицины катастроф имеется в Китае, но в то же время ни одна, даже самая совершенная служба не обладает необходимыми резервами и не располагает достаточными возможностями, чтобы обеспечить 100% готовность к противодействию ЧС [24]. Сычуаньский Западный гражданский госпиталь (г. Ченду), располагающийся в провинции Сычуань, рассчитан на 4300 коечных мест, из числа которых до 25–30% предполагается к высвобождению на случай массового поступления пострадавших в результате ЧС. В этом госпитале имеется постоянный резерв для оказания медицинской помощи пострадавшим, эвакуированным специалистами медицинских бригад быстрого реагирования. Кроме этого, в провинции имеются еще 2 госпиталя военной полиции, которые также принимают участие в госпитализации пострадавших в ЧС [25].

Оперативное взаимодействие между медицинскими организациями в системе службы медицины катастроф имеет важнейшее значение, ведь только так пострадавшим может быть обеспечен полный объём медицинской помощи. Одной из задач территориальных ЦМК всех субъектов Российской Федерации как раз и является осуществление информационного взаимодействия с медицинскими организациями посредством Всероссийской системы оперативных донесений для оценки медико-тактической характеристики ЧС и принятия решения о необходимости использования дополнительных сил и средств от других субъектов страны. Ещё одним из важнейших направлений деятельности территориальных ЦМК является необходимость создания «план-задания», кото-

рое аккумулирует информацию о коечном фонде, формированиях, материальных средствах медицинских организаций в субъекте РФ. Для обеспечения быстрого получения информации о ЧС и её медико-санитарных последствиях, задачах по их ликвидации имеется единая система вызовов экстренных оперативных служб [26, 27].

В рамках совершенствования российского здравоохранения одним из важнейших её аспектов является проведение комплекса мероприятий, направленных на функциональную реорганизацию для обеспечения доступности и качества оказания медицинской помощи. Так, за последние 2-3 года произошло объединение станций (отделений) скорой медицинской помощи и территориальных центров медицины катастроф в одно юридическое лицо. Такое взаимодействие двух структурных подразделений должно решать вопросы оптимальной маршрутизации при медицинской эвакуации пострадавших и больных, так как именно от этих вопросов зависит спасение жизни пострадавших. По мнению экспертов, проведённые реформы положительно сказываются на улучшении координации работы, повышении качества и доступности медицинской помощи, а также создании единой оперативно-диспетчерской службы [28].

В настоящее время структуре многих ЦМК созданы учебно-методические отделения «Школа медицины катастроф». Например, в Волгограде такая школа функционирует с 2008 года. В ней ежегодно около тысячи человек проходят обучение и поддержание навыков оказания первой помощи пострадавшим в ЧС. Среди обучающихся преимущественно сотрудники службы спасения, силовых структур [29]. В Ивановской области такой учебно-образовательный центр, обучающий основам первой помощи, работает более 15 лет. Помимо сотрудников спецслужб в образовательный процесс активно вовлекаются и обучающиеся медицинских образовательных организаций [30].

Заключение. Проведенный анализ работы Архангельского областного центра медицины катастроф показал наличие эффективной системы взаимодействия с медицинскими организациями. Эффективность лечебно-эвакуационных мероприятий и качество экстренной медицинской помощи при ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций находится в прямой зависимости от заблаговременного отработанных мероприятий. Схемы взаимодействия между различными звеньями службы медицины катастроф постоянно совершенствуются: ведутся научно-исследовательские работы, проводится обучение, обеспечивается поддержка достаточной готовности. Все преобразования по модернизации организационных процессов проводятся с учётом современных запросов и законодательных требований.

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 получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Makin S, Ross D. Priorities of primary care in disaster medicine. *BMJ Mil Health*. 2022; 9: e002115. DOI: 10.1136/bmjilitary-2022-002115
2. Sarin RR, Hick JL, Livinski AA et al. Disaster Medicine: A Comprehensive Review of the Literature From 2016. *Disaster Med Public Health Prep*. 2019; 13(5-6): 946-957. DOI: 10.1017/dmp.2019.18
3. Scott LA. Disaster Medicine in the Post-9/11 Era. *South Med J*. 2017; 110(8): 492-493. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000675
4. Карпенко И.В. Всероссийская служба медицины катастроф: немного истории // Медицинская сестра. – 2012. – № 4. – С. 3-5. [Karpenko IV. Vserossijskaya sluzhba mediciny katastrof: nemnogo istorii [Russian disaster medicine service: historical aspects]. *Medicinskaya sestra* [The Nurse]. 2012; 4: 3-5. (In Rus.)].
5. Федоров В.Д. К истории создания службы медицины катастроф в России // Медицина катастроф. – 2010. – Т. 70. – № 2. – С. 4-6. [Fedorov VD. K istorii sozdaniya sluzhby mediciny katastrof v Rossii. [History of creation of disaster medicine service in Russia]. *Medicina katastrof* [Disaster Medicine]. 2010; 2: 4-6. (In Rus.)].
6. Binns C, Low WY. Fukushima Disaster. *Asia Pac J Public Health*. 2017; 29(2_suppl): 5S-6S. DOI: 10.1177/1010539517697598
7. Tin D, Hart A, Ciotto GR. Rethinking disaster vulnerabilities. *Am J Emerg Med*. 2021; 45: 660-661. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.073
8. Khan F, Amatya B, Lee SY, Vasudevan V. Rehabilitation in Disaster Relief. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2019; 30(4): 723-747. DOI: 10.1016/j.pmr.2019.06.001
9. Перегудов Н.А., Фалалеева Л.А., Новикова Е.В. Анализ деятельности территориального центра медицины катастроф по Смоленску и Смоленской области за 2017-2018 год (Обзор литературы) // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – № 1. – С. 219-222. [Peregudov NA, Falaleeva LA, Novikova EV. Analiz deyatel'nosti territorial'nogo centra mediciny katastrof po Smolensku i Smolenskoj oblasti za 2017-2018 god (Obzor literatury) [Analysis of the activity of the territorial center of medicine of disasters in the Smolensk and the Smolensk region in 2017-2018]. *Smolenskij medicinskij al'manah* [Smolensk Medical Almanac]. 2019; 1: 219-222. (In Rus.)].
10. Jia H, Chen F, Du E. Adaptation to Disaster Risk-An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(21): 11187. DOI: 10.3390/ijerph182111187
11. Архангельский Д.А., Закревский Ю.Н., Рыбников В.Ю. Медицинская эвакуация больных (пострадавших) в арктической зоне штатными фор-

- мированиями службы медицины катастроф Северного флота России // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2018. – № 4. – С. 27-33. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-4-27-33 [Arkhangel'skiy DA, Zakrevskiy YuN, Rybnikov VYu. Medicinskaya evakuaciya bol'nyh (postradavshih) v arkticheskoy zone neshtatnymi formirovaniyami sluzhby mediciny katastrof Severnogo flota Rossii [Medical evacuation of patients (injured) in the Arctic zone by nonstaff units of the Disaster Medicine Service of the Northern Fleet of Russia]. Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2018;4: 27–33. (In Rus.)]. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-4-27-33
12. Гончаров С.Ф., Быстров М.В., Баранова Н.Н. и др. Мобильные медицинские формирования службы медицины катастроф Министерства здравоохранения Российской Федерации // Медицина катастроф. – 2019. – Т. 107. – № 3. – С. 5-11. DOI: 10.33266/2070-1004-2019-3-5-11 [Goncharov SF, Bystrov MV, Baranova NN et al. Mobil'nye medicinskie formirovaniya sluzhby mediciny katastrof Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii [Mobile Medical Formations of Service for Disaster Medicine of Ministry of Health of Russian Federation]. Medicina katastrof [Disaster Medicine]. 2019; 3: 5–11 (In Rus.)]. DOI: 10.33266/2070-1004-2019-3-5-11
 13. Crow DA, Albright EA, Koebele E. The role of coalitions in disaster policymaking. *Disasters*. 2021; 45. – № 1: 19-45. DOI: 10.1111/disa.12396
 14. Betka AA, Bergren MD, Rowen JL. Improving rural disaster response preparedness. *Public Health Nurs*. 2021; 38(5): 856-861. DOI: 10.1111/phn.12924
 15. Glow SD, Colucci VJ, Allington DR et al. Managing multiple-casualty incidents: a rural medical preparedness training assessment. *Prehosp Disaster Med*. 2013; 28(4): 334-341. DOI: 10.1017/S1049023X13000423
 16. Баранов А.В., Моршнева В.А., Петчин И.В. и др. Анализ учебной деятельности Территориального центра медицины катастроф Архангельской области // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 1. – С. 185-188. [Baranov AV, Morshnev VA, Petchin IV et al. Analiz uchebnoj deyatel'nosti Territorial'nogo centra mediciny katastrof Arhangel'skoj oblasti [Analysis of educational activity of territorial center of disaster medicine in Arkhangelsk region]. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2017; 1: 185-188 (In Rus.)].
 17. Федотов С.А., Потапов В.И., Закиров Р.Р. и др. Основные направления совершенствования деятельности территориальной Службы медицины катастроф г. Москвы // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 9. – № 1. – С. 5-7. [Fedotov SF, Potapov VI, Zakirov RR et al. Osnovnye napravleniya sovershenstvovaniya deyatel'nosti territorial'noj Sluzhby mediciny katastrof g. Moskvy [Main directions of improving activities of territorial Moscow Disaster Medicine Service]. Medicinskij alfavit [Medical alphabet]. 2018; 9(1): 5-7. (In Rus.)].
 18. Кобыляцкая И.А., Шкатова Е.Ю., Мохова Л.Я. и др. Актуальные вопросы работы специальных служб по ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в зарубежных странах // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12. – № 4. – С. 59–63. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).59-63. [Kobylyatskaya IA, Shkatova EY, Mokhova LYa, et al. Aktual'nye voprosy raboty special'nyh sluzhb po likvidacii posledstvij chrezvychajnyh situacij v zarubezhnyh stranah [Current issues of special emergency service operation in foreign countries]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2019; 12(4): 59-63. (In Rus.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).59-63
 19. Kirsch TD, Lee CJ, Kimball MM, et al. Opportunities to Strengthen the National Disaster Medical System: The Military–Civilian NDMS Interoperability Study. *Health security*. 2022; 20(4): 339-347. DOI: 10.1089/hs.2021.0221
 20. Melnychuk E, Sallade TD, Kraus CK. Hospitals as disaster victims: Lessons not learned? *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2022; 3(1): e12632. DOI: 10.1002/emp2.12632
 21. Djalali A, Della Corte F, Foletti M et al. Art of disaster preparedness in European union: a survey on the health systems. *PLoS Curr*. 2014; 6. DOI: 10.1371/currents.dis.56cf1c5c1b0deae1595a48e294685d2f
 22. Hecker N., Domres B. D. The German emergency and disaster medicine and management system—history and present. *Chinese journal of traumatology*. 2018; 21(2): 64-72. DOI: 10.1016/j.cjtee.2017.09.003
 23. Kippnich M, Kowalzik B, Cermak R et al. Disaster Control and Civil Protection in Germany. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2017; 52(9): 606-617. DOI: 10.1055/s-0042-120231
 24. Chinese Society of Disaster Medicine Chinese Medical Association et al. Blue book of disaster prevention and emergency in Chinese alliance. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2018; 30(6): 515-517. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.06.00
 25. Hou S, Lv Q, Ding H, et al. Disaster medicine in China: present and future. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2018; 12(2). 157-165. DOI: 10.1017/dmp.2016.71
 26. Агапитов А.А., Бойков А.А. Силы и средства службы медицины катастроф Санкт-Петербурга // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2016. – № 4. – С. 21-30. [Agapitov AA, Boikov AA. Sily i sredstva sluzhby mediciny katastrof Sankt-Peterburga [Forces and assets of disaster medicine service of St. Petersburg]. Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah [Medical-Biological and Sociopsychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2016; 4: 21–30 (In Rus.)].
 27. Лемешкин Р.Н., Гуменюк В.И., Гуменюк О.В. и др. Проблемные вопросы организации взаимодействия медицинских сил и средств различных ми-

- нистерств и ведомств в Единой государственной системе предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 1. – С. 176-183. [Lemeshkin RN, Gumenyuk VI, Gumenyuk OV Problemnye voprosy organizacii vzaimodejstviya medicinskih sil i sredstv razlichnyh ministerstv i vedomstv v Edinoj gosudarstvennoj sisteme preduprezhdeniya i likvidacii chrezvychajnyh situacij [Problematic issues of organization of interaction of medical forces and means of various ministries and departments in uniform state system of the prevention and elimination of emergency situations]. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2016; 1: 176-183. (In Rus.)].
28. Быстров М.В. Анализ организационных моделей функционирования службы медицины катастроф Министерства здравоохранения Российской Федерации на региональном уровне // Медицина катастроф. – 2021. – № 4. – С. 5-10. DOI: 10.33266/2070-1004-2021-4-5-10 [Bystrov MV. Analiz organizacionnyh modelej funkcionirovaniya sluzhby mediciny katastrof Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii na regional'nom urovne [Analysis of Organizational Models of Disaster Medicine Service of the Ministry of Health of the Russian Federation at Regional Level]. Medicina katastrof [Disaster Medicine]. 2021; 4: 5-10 (In Russ.). DOI: 10.33266/2070-1004-2021-4-5-10 (In Rus.)].
29. Себелев А.И., Ярмолич В.А., Поройский С.В. и др. Оказание экстренной медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях в Волгоградской области // Медицина катастроф. – 2019. – № 3. – С. 12-16. [Sebelev AI, Yarmolich VA, Poroysky SV, et al. Okazanie ekstretnoj medicinskoj pomoshchi postradavshim v dorozhno-transportnyh proisshestviyah v Volgogradskoj oblasti [Provision of Emergency Medical Assistance to Victims of Traffic Accidents in Volgograd Oblast]. Medicina katastrof [Disaster Medicine]. 2019; 3: 12–16 (In Rus.)]. DOI: 10.33266/2070-1004-2019-3-12-16
30. Белоусов А.И., Базанов С.В., Халезин Э.С. Организация работы региональной службы медицины катастроф ивановской области по реализации федеральной целевой программы "Повышение безопасности дорожного движения в 2006-2012 годах" // Медицина катастроф. – 2008. – Т. 62. – № 2. – С. 34-36. [Belousov AI, Bazanov SV, Khalezin ES. Organizaciya raboty regional'noj sluzhby mediciny katastrof ivanovskoj oblasti po realizacii federal'noj celevoj programmy "Povyshenie bezopasnosti dorozhnogo dvizheniya v 2006-2012 godah" [Organization of work of regional disaster medicine service of Ivanovkaya oblast in realization of federal purposeful program "Rise of traffic safety in 2006-2012"]. Medicina katastrof [Disaster Medicine]. 2008; 2 (62): 34-36. (In Rus.)].

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 16, выпуск 2, 2023

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*

Верстка *А.Н. Бохон*

Корректор *С.В. Амирханова*

Формат 60×84¹/₈. Дата выхода 15.04.2023
Усл.печ.л. 16,04. Тираж 300 экз. Заказ 22-63

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен

ООО ММЦ "Современная клиническая медицина",
420043, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Вишневского, 57-83

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 16, issue 2, 2023

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova*.

Page make-up – *A.N. Bokhon*. Proofreader – *S.V. Amirkhanova*

Format 60×84¹/₈. Release date 15.04.2023
Conventional printer's sheet 16,04. Circulation – 300 copies. Order 22-63

Free price

Original make-up page is made by
Multiprofile Medical Centre "Contemporary clinical medicine" Ltd,
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57-83