

www.vskmjournal.org

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 16, выпуск 4 2023

16+

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

Импакт-фактор РИНЦ 2023 = 0,728

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

Журнал индексируется в SCOPUS

УЧРЕДИТЕЛИ

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

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

Языки русский и английский

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

Адрес редакции и издательства:

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

Доступен на сайтах:

web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru;
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 4 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 = 4**

Заместители главного редактора

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

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

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (**Казань, Россия**), e-mail: auziganshin@gmail.com; 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 Зульфия Фаритовна, канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части ГАУЗ ГКБ №7, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, главный внештатный специалист-кардиолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ (**Казань, Россия**), e-mail: redaktor.kim@yandex.ru; 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: mugrui@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN РИНЦ: 4570-6612; **H-index** (РИНЦ, RSCI) = **26**

Фассахов Рустем Салахович, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (**Казань, Россия**), e-mail: farrus@mail.ru; 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 Госпитала Понтеведра, координатор отделения генетики и легкой 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) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

Денисова Юлия Леонидовна, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры периодонтологии Белорусского государственного медицинского университета (**Минск, Республика Беларусь**), e-mail: denisova_yul@mail.ru; **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 Сади, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (**Берлингтон, штат Коннектикут, США**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index** (SCOPUS) = **7**

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

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

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

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

Редакционный совет

Абдулганиева Диана Ильдаровна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач РТ, гл. специалист-терапевт МЗ РТ (**Казань, Россия**), e-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; 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**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (**Казань, Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; 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) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

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

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

Жиляев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медиал 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**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

Загидуллин Шамиль Зарифович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (**Уфа, Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru; 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) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Мамедов Мехман Нияз оглы, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НИИЦ ТПМ МЗ РФ (**Москва, Россия**), e-mail: mmamedov@mail.ru; 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) = **12**

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

Соловьев Андрей Горганьевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный работник высшей школы РФ (**Архангельск, Россия**), e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; 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 77-53842 of 26.04.2013

The languages: russian and english

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

Editorial office and publishers address:

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

Contacts:

+7(843)291-26-76 (tel.),
+7(843)277-88-84 (fax),
+7(843)238-07-35 (tel/fax),
e-mail: 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 4 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 = 4

Deputies Editor-in-chief

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

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

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: auziganshin@gmail.com; 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 (PIHL, RSCI) = 9; H-index (SCOPUS) = 5

Editorial Board Member

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

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (Kazan, Russia), e-mail: amirovni@yandex.ru; 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 PIHL: 1712-9809; Author ID: 493684; H-index (PIHL) = 39

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

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (Moscow, Russia), e-mail: aisyn@ya.ru; 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 PIHL: 4570-6612; H-index (PIHL, RSCI) = 26

Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: farrus@mail.ru; 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) = 12; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 11; WoS = 8**

Denisova Yulia L., D.Med.Sci., Prof., Prof. of the Department of periodontology of Belarusian State Medical University (**Minsk, Belar**), e-mail: denisova_yul@mail.ru; **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; H-index (SCOPUS) = 2**

Tilly Tansy, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (**London E1 4NS, UK**), e-mail: t.tansy@gmul.ac.uk; 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; H-index (SCOPUS) = 2**

Anokhin Vladimir A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: anokhin56@mail.ru; 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) = 16; H-index (SCOPUS) = 9**

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

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

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

Zagidullin Shamil Z., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (**Ufa, Russia**), e-mail: zshamil@inbox.ru; 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) = 18; H-index (SCOPUS) = 5**

Mamedov Mekhman N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of secondary prevention of chronic noninfectious diseases of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (**Moscow, Russia**), e-mail: mmamedov@mail.ru; 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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интерлейкин-6 – маркер субклинического воспаления у больных ибс в старческом возрасте и долгожителей
Дворецкий Л.И. (Россия, Москва), **Тополянская С.В.** (Россия, Москва), **Мамчич Д.С.** (Россия, Москва), **Елисеева Т.А.** (Россия, Москва), **Турна О.И.** (Россия, Москва), **Романова М.А.** (Россия, Москва), **Вакуленко О.Н.** (Россия, Москва), **Бубман Л.И.** (Россия, Москва), **Васильева Ю.Ю.** (Россия, Москва), **Лыткина К.А.** (Россия, Москва), **Мелконян Г.Г.** (Россия, Москва), **Рачина С.А.** (Россия, Москва).....7

Изменение реологических свойств крови у больных с риносинуситами после коронавирусной инфекции
Исмоилов И.И. (Узбекистан, Ташкент), **Шамсиев Д.Ф.** (Узбекистан, Ташкент), **Вохидов У.Н.** (Узбекистан, Ташкент).....16

Прогнозирование риска неблагоприятного исхода среди пациентов с covid19, госпитализированных в инфекционный госпиталь
Калашников Е.С. (Россия, Астрахань), **Сердюков А.Г.** (Россия, Астрахань), **Полунина Е.А.** (Россия, Астрахань).....21

Клиниколабораторные характеристики женщин – пациенток амбулаторного приема липидолога
Ким З.Ф. (Россия, Казань), **Галевич А.С.** (Россия, Казань), **Садыкова Д.И.** (Россия, Казань), **Нуриева Л.М.** (Россия, Казань).....27

Особенности факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений при ожирении у детей
Олейник О.А. (Россия, Томск), **Самойлова Ю.Г.** (Россия, Томск), **Матвеева М.В.** (Россия, Томск), **Подчиненова Д.В.** (Россия, Томск), **Ворожцова И.Н.** (Россия, Томск), **Коваренко М.А.** (Россия, Томск), **Захарчук П.И.** (Россия, Томск), **Шулико Л.М.** (Россия, Томск), **Филимонов А.Е.** (Россия, Томск).....37

Влияние гипотензивной терапии на показатели гемодинамики у больных гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом
Самородская Н.А. (Россия, Краснодар), **Елисеева Л.Н.** (Россия, Краснодар), **Хуако М.Ш.** (Россия, Краснодар).....49

Оценка заболеваемости бруцеллезом детей в условиях интенсификации индивидуального животноводства
Таги-Заде Т. Г. гызы, (Азербайджан, Баку).....58

Витамин D при различной возраст-ассоциированной патологии у долгожителей и больных ИБС в старческом возрасте
Тополянская С.В. (Россия, Москва), **Мамчич Д.С.** (Россия, Москва), **Елисеева Т.А.** (Россия, Москва), **Турна О.И.** (Россия, Москва), **Романова М.А.** (Россия, Москва), **Вакуленко О.Н.** (Россия, Москва), **Бубман Л.И.** (Россия, Москва), **Кошурников Д.С.** (Россия, Москва), **Лыткина К.А.** (Россия, Москва), **Мелконян Г.Г.** (Россия, Москва), **Ваколюк Р.М.** (Россия, Москва), **Рачина С.А.** (Россия, Москва), **Дворецкий Л.И.** (Россия, Москва).....63

Возможности санаторнокурортных методик в реабилитации пациенток с ранними гестационными потерями
Яворская С.Д. (Россия, Барнаул), **Ремнёва О.В.** (Россия, Барнаул), **Чернова А.Е.** (Россия, Барнаул), **Дмитриенко К.В.** (Россия, Барнаул), **Петров А.В.** (Россия, Барнаул), **Гребцов И.В.** (Россия, Барнаул).....71

ОБЗОРЫ

К вопросу о рисках малигнизации эндометриом яичника
Габидуллина Р.И. (Россия, Казань), **Миннуллина Ф.Ф.** (Россия, Казань), **Ахметова Д.И.** (Россия, Казань), **Зарипова А.Ш.** (Россия, Казань), **Зидиханова К.И.** (Россия, Казань), **Роот Д.А.** (Россия, Казань).....78

Факторы риска коронарного рестеноза
Еникеева А.М. (Россия, Уфа), **Газизова Л.Ю.** (Россия, Уфа), **Гареева Д.Ф.** (Россия, Уфа), **Рахимова Р.Ф.** (Россия, Уфа), **Аминова А.М.** (Россия, Уфа), **Бузаев И.В.** (Россия, Уфа), **Загидуллин Н.Ш.** (Россия, Уфа).....83

Механизмы тромбовоспаления у пациентов с системной красной волчанкой
Исмагилова Р.Р. (Россия, Казань), **Максудова А.Н.** (Россия, Казань), **Зубаирова Л.Д.** (Россия, Казань), **Набиуллина Р.М.** (Россия, Казань).....90

Перспективы поиска и разработки новых оригинальных фармацевтических субстанций производных усниновой кислоты, полученных из лишайников (обзор литературы)
Крылов И.А. (Россия, Архангельск), **Шерстеников Н.В.** (Россия, Архангельск), **Кубасова Е.Д.** (Россия, Архангельск), **Корельская Г.В.** (Россия, Архангельск), **Кубасов Р.В.** (Россия, Архангельск), **Гржибовский А.М.** (Россия, Архангельск), **Ленина Ю.А.** (Россия, Архангельск), **Караман С.А.** (Россия, Архангельск).....97

Гипертриглицеридемия и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
Нуриева Л.М. (Россия, Казань), **Ким З.Ф.** (Россия, Казань), **Галевич А.С.** (Россия, Казань), **Садыкова Д.И.** (Россия, Казань).....104

ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА

Коррекция деформации пятого пальца стопы
Леонова С.Н. (Россия, Иркутск), **Усольцев И.В.** (Россия, Иркутск), **Косарева М.А.** (Россия, Иркутск).....111

Клинический случай коарктации аорты у ребенка, осложнившейся ишемическим инсультом
Сагитова Г.Р. (Россия, Астрахань), **Ткачев И.В.** (Россия, Астрахань), **Антонова А.А.** (Россия, Астрахань), **Давыдова О.В.** (Россия, Астрахань).....118

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Этапы реабилитации женщин после ранних репродуктивных потерь
Алешкина О.С. (Россия, Рязань), **Коновалов О.Е.** (Россия, Москва), **Шулаев А.В.** (Россия, Казань), **Приступа Е.М.** (Россия, Рязань), **Бреусов А.В.** (Россия, Москва).....124

Удовлетворенность работой врачей терапевтического и хирургического профиля государственных и частных медицинских организаций
Шукуров М.Р. (Россия, Москва), **Коновалов О.Е.** (Россия, Москва), **Шулаев А.В.** (Россия, Казань).....132

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

К 225-летию видного отечественного врача терапевта Карла Карловича Зейдлица
Егорышева И.В. (Россия, Москва), **Морозов А.В.** (Россия, Москва).....119

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Interleukin-6 – marker of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians with coronary artery disease
Dvoretzki L.I. (Russia, Moscow), **Topolyanskaya S.V.** (Russia, Moscow), **Mamchich D.S.** (Russia, Moscow), **Eliseeva T.A.** (Russia, Moscow), **Turna O.I.** (Russia, Moscow), **Romanova M.A.** (Russia, Moscow), **Vakulenko O.N.** (Russia, Moscow), **Bubman L.I.** (Russia, Moscow), **Vasilieva Y.Y.** (Russia, Moscow), **Lytkina K.A.** (Russia, Moscow), **Melkonyan G.G.** (Russia, Moscow), **Ratchina S.A.** (Russia, Moscow).....7

Changes in rheological properties of blood in patients with rhinosinusitis after coronavirus infection
Ismoilov I.I. (Yashnabad, Tashkent), **Shamsiev D.F.** (Yashnabad, Tashkent), **Vohidov U.N.** (Yashnabad, Tashkent).....16

Predicting the risk of adverse outcome among patients with COVID19 hospitalized in an infectious disease hospital
Kalashnikov E.S. (Russia, Astrakhan), **Serdyukov A. G.** (Russia, Astrakhan), **Polunina E. A.** (Russia, Astrakhan).....21

Clinical and laboratory characteristics of female patients of outpatient lipidologist
Kim Z.F. (Russia, Kazan), **Galyvich A.S.** (Russia, Kazan), **Sadykova D.I.** (Russia, Kazan), **Nurieva L.M.** (Russia, Kazan).....27

Features of risk factors for the development of cardiovascular complications in children with obesity
Oleynik O.A. (Russia, Tomsk), **Samoylova Y.G.** (Russia, Tomsk), **Matveeva M. V.** (Russia, Tomsk), **Podchinenova D. V.** (Russia, Tomsk), **Vorozhtsova I.N.** (Russia, Tomsk), **Kovarenko M. A.** (Russia, Tomsk), **Zakharchuk P. I.** (Russia, Tomsk), **Shuliko L. M.** (Russia, Tomsk), **Filimonov A.E.** (Russia, Tomsk).....37

The hypotensive therapy impact on hemodynamic parameters in patients with hypertension combined with rheumatoid arthritis
Samorodskaya N.A. (Russia, Krasnodar), **Eliseeva L. N.** (Russia, Krasnodar), **Khuako M.Sh.** (Russia, Krasnodar).....49

Evaluation of the incidence of brucellosis in children in conditions of intensification of individual livestock breeding
Taghi-Zadeh T. G. (Azerbaijan, Baku).....58

Vitamin D in various age-related pathology in centenarians and very elderly patients with coronary artery disease
Topolyanskaya S.V. (Russia, Moscow), **Mamchich D.S.** (Russia, Moscow), **Eliseeva T.A.** (Russia, Moscow), **Turna O.I.** (Russia, Moscow), **Romanova M.A.** (Russia, Moscow), **Vakulenko O.N.** (Russia, Moscow), **Bubman L.I.** (Russia, Moscow), **Koshurnikov D.S.** (Russia, Moscow), **Lytkina K.A.** (Russia, Moscow), **Melkonyan G.G.** (Russia, Moscow), **Vakoluk R.M.** (Russia, Moscow), **Ratchina S.A.** (Russia, Moscow), **Dvoretzki L.I.** (Russia, Moscow).....63

Spa and resort possibilities in reproductive health recovery in patients with early gestational losses
Yavorskaya S.D. (Russia, Barnaul), **Remneva O.V.** (Russia, Barnaul), **Chernova A.E.** (Russia, Barnaul), **Dmitrienko K.V.** (Russia, Barnaul), **Petrov A. V.** (Russia, Barnaul), **Grebtsov I. V.** (Russia, Barnaul).....71

REVIEWS

On the risks of malignisation of ovarian endometriomas
Gabidullina R.I. (Russia, Kazan), **Minnullina F. F.** (Russia, Kazan), **Akhmetova D.I.** (Russia, Kazan), **Zaripova A.Sh.** (Russia, Kazan), **Zidihanova K. I.** (Russia, Kazan), **Root D.A.** (Russia, Kazan).....78

Predictors of coronary in-stent restenosis
Enikeeva A. M. (Russia, Ufa), **Gazizova L.Y.** (Russia, Ufa), **Gareeva D. F.** (Russia, Ufa), **Rakhimova R. F.** (Russia, Ufa), **Amineva A. M.** (Russia, Ufa), **Buzaev I. V.** (Russia, Ufa), **Zagidullin N.Sh.** (Russia, Ufa).....83

Mechanisms of thromboinflammation in patients with systemic lupus erythematosus
Ismagilova R. R. (Russia, Kazan), **Maksudova A.N.** (Russia, Kazan), **Zubairova L.D.** (Russia, Kazan), **Nabiullina R.M.** (Russia, Kazan).....90

Prospects for the search and development of new original pharmaceutical substances derivatives of usnic acid extracted from lichens (review)
Krylov I. Al. (Russia, Arkhangelsk), **Sherstennikov N.V.** (Russia, Arkhangelsk), **Kubasova E. D.** (Russia, Arkhangelsk), **Korelskaya G.V.** (Russia, Arkhangelsk), **Kubasov R.V.** (Russia, Arkhangelsk), **Grzybowski A.M.** (Russia, Arkhangelsk), **Lenina J. Al.** (Russia, Arkhangelsk), **Karaman S.Al.** (Russia, Arkhangelsk).....97

Hypertriglyceridemia and atherosclerotic cardiovascular diseases
Nurieva L.M. (Russia, Kazan), **Kim Z.F.** (Russia, Kazan), **Galyvich A.S.** (Russia, Kazan), **Sadykova D.I.** (Russia, Kazan).....104

FROM PRACTICAL EXPERIENCE

Correction of fifth toe deformity of the foot
Leonova S.N. (Russia, Irkutsk), **Usoltsev I. V.** (Russia, Irkutsk), **Kosareva M. A.** (Russia, Irkutsk).....111

A clinical case of aortic coarctation in a child complicated by ischemic stroke
Sagitova G.R. (Russia, Astrakhan), **Tkachev I.V.** (Russia, Astrakhan), **Antonova A.A.** (Russia, Astrakhan), **Davydova O.V.** (Russia, Astrakhan).....118

HEALTH ORGANIZATION

Stages of rehabilitation for women after early reproductive loss
Aleshkina O.S. (Russia, Ryazan), **Kononov O.E.** (Russia, Moscow), **Shulayev A.V.** (Russia, Kazan), **Pristupa E.M.** (Russia, Ryazan), **Breusov A.V.** (Russia, Moscow).....124

Satisfaction with the work of general practitioners and surgeons in public and private medical organizations
Shukurov M.R. (Russia, Moscow), **Kononov O.E.** (Russia, Moscow), **Shulaev A.V.** (Russia, Kazan).....132

HISTORY OF MEDICINE

To the 225th anniversary of the prominent Russian internist Karl Karlovich Seidlitz
Egorysheva I.V. (Russia, Moscow), **Morozov A.V.** (Russia, Moscow).....138

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – МАРКЕР СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

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

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 (ГБВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, +7 (495) 609-14-00, e-mail: sshekshina@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 (ГБВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: eliseet@yandex.ru

ТУРНА ОЛЬГА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-2933-7550; врач-гериатр ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГБВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: olga1414@mail.ru

РОМАНОВА МАРГАРИТА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5351-1996; зав. 13 гериатрическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГБВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: mur1-3@mail.ru

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

БУБМАН ЛЕОНИД ИГОРЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4195-3188; зав. 7 хирургическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГБВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: bubmanleo@gmail.com

ВАСИЛЬЕВА ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7977-5009; врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГБВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: juliavas07@mail.ru

ЛЫТКИНА КАРИНЭ АРНОЛЬДОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9647-7492; канд.мед.наук, заместитель главного врача по терапии ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГБВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, +7 (495) 474-99-10, 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 (ГБВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: gvv3@zdrav.mos.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

Реферат. Введение. Интерлейкин-6 – это цитокин, участвующий в регуляции иммунных реакций, в процессах кроветворения и воспаления. Уровни интерлейкина-6 в крови коррелируют с развитием старческой астении. **Целью исследования** было определение концентрации интерлейкина-6 в крови и оценка взаимосвязи этого цитокина с рядом патологических состояний у больных старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью сердца. **Материалы и методы.** В одномоментное исследование по изучению интерлейкина-6 у больных старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью сердца было включено 128 больных; 94 пациента страдали ишемической болезнью сердца и составили основную группу, 34 без ишемической болезни сердца – группу контроля. Средний возраст включенных в исследование больных достигал 88,3±5,3 года (76-98 лет); 49,2% были старше 90 лет. Концентрацию интерлейкина-6 в крови ($N < 7,0$ пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты и их обсуждение.** Повышенный уровень интерлейкина-6 обнаружен у 45,3% больных. Среднее содержание интерлейкина-6 составило 8,2+6,3 пг/мл (1,5-36,2 пг/мл). У больных ишемической болезнью сердца средняя концентрация интерлейкина-6 достигала 9,0 пг/мл, у пациентов без ишемической болезни сердца – 5,8 пг/мл ($p=0,001$). При наличии хронической сердечной недостаточности выявлены достоверно более высокие уровни интерлейкина-6 – 11,2 и 6,6 пг/мл, соответственно ($p=0,00005$). Среди больных с гиперурикемией средние значения интерлейкина-6 в крови достигали 10,8+4,8 пг/мл, у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – 6,9+4,5 пг/мл ($p=0,001$). Установлена прямая корреляция между концентрацией интерлейкина-6 и общим содержанием лейкоцитов ($r=0,29$; $p=0,002$), содержанием нейтрофилов ($r=0,37$; $p=0,00002$) и фактором некроза опухоли- α ($r=0,39$; $p=0,007$). У больных с повышенным содержанием интерлейкина-6 отмечены более низкие показатели индекса Бартел (70,7 и 80,7; $p=0,003$) и шкалы IADL (3,4 и 5,0; $p=0,0002$). **Заключение.** У больных хронической ишемической болезнью сердца в старческом возрасте и у

долгожителей часто обнаруживается повышенное содержание интерлейкина-6. Более высокие уровни интерлейкина-6 сопряжены, прежде всего, с хронической сердечной недостаточностью и гиперурикемией.

Ключевые слова: интерлейкин-6, ишемическая болезнь сердца, старческий возраст, долгожители.

Для ссылки: Л.И. Дворецкий, С.В. Тополянская, Д.С. Мамчич. [и др.]. Интерлейкин-6 – маркер субклинического воспаления у больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.7-15. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).7-15.

INTERLEUKIN-6 – MARKER OF SUBCLINICAL INFLAMMATION IN VERY ELDERLY PATIENTS AND CENTENARIANS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

DVORETSKI LEONID I., ORCID ID: 0000-0003-3186-0102; D. Med. Sci., Professor, Department of Advanced Internal Medicine N2, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: dvoretski@mail.ru

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; therapist of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, tel.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: sshekshina@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

TURNA OLGA I., ORCID ID: 0000-0002-2933-7550; geriatrician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: olga1414@mail.ru

ROMANOVA MARGARITA A., ORCID ID: 0000-0001-5351-1996; the head of 13 geriatric department of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: mur1-3@mail.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

BUBMAN LEONID I., ORCID ID: 0000-0002-4195-3188; the head of 7 surgery department of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: bubmanleo@gmail.com

VASILIEVA YULIA Y., ORCID ID: 0000-0001-7977-5009; doctor of clinical laboratory diagnostics of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: juliavas07@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, tel.: +7 (495) 474-99-10, e-mail: lytkina.k@mail.ru

MELKONYAN GEORGIY 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: gvv3@zdrav.mos.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

Abstract. Introduction. Interleukin-6 is a cytokine involved in the regulation of immune reactions, in the processes of hematopoiesis and inflammation. Levels of interleukin-6 in the blood correlate with the development of senile asthenia.

Aim. The study aim was to determine the blood concentration of interleukin-6 and to evaluate the relationship of this cytokine with a number of pathological conditions in very old and centenarians with coronary artery disease. **Material and Methods.** 128 patients were enrolled in the cross-sectional study of interleukin-6 in very elderly patients and centenarians with coronary artery disease: 94 with coronary artery disease – in the study group, 34 without coronary artery disease – in the control group. The mean age of study patient was 88.3±5.3 years (76 to 98 years). Serum interleukin-6 concentrations (N<7.0 pg/ml) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results and discussion.** Elevated interleukin-6 levels were found in 45.3% of patients. Mean interleukin-6 concentration was 8.2±6.3 (1.5-36.2) pg/ml. In patients with coronary artery disease mean interleukin-6 concentration reached 9.0 pg/ml, in the control group – 5.8 pg/ml (p=0.001). Significantly higher interleukin-6 levels were found in patients with heart failure – 11.2 and 6.6 pg/ml, respectively (p=0.00005). Among patients with hyperuricemia mean interleukin-6 values reached 10.8±4.8 pg/ml. Positive correlations were found between interleukin-6 level and leukocytes count (r=0.29; p=0.002), neutrophils count (r=0.37; p=0.00002) and tumor necrosis factor-α (r=0.39; p=0.007). In patients with elevated interleukin-6 level lower Barthel index (70.7 and 80.7, respectively, p=0.003) and IADL scale (3.4 and 5.0, respectively, p=0.0002) values were observed. **Conclusion.** In patients with chronic coronary artery disease in very old age and centenarians an increase level of interleukin-6 is often found. Higher levels of interleukin-6 are associated primarily with heart failure and hyperuricemia.

Key words: interleukin-6, coronary artery disease, very elderly, centenarians.

For reference: DVORETSKI LI, TOPOLYANSKAYA SV, MAMCHICH DS, et al. Interleukin-6 – marker of subclinical inflammation in very elderly patients and centenarians with coronary artery disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 7-15. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).7-15.

Введение. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – это цитокин, продуцируемый иммунными клетками, сосудистыми эндотелиальными клетками, адипоцитами и скелетными мышцами. ИЛ-6 играет центральную роль в иницировании и модуляции процессов воспаления, участвует в регуляции иммунных реакций и процессов кроветворения. Он стимулирует активацию Т-лимфоцитов и дифференцировку В-лимфоцитов, модулирует продук-

цию острофазовых белков, вызывает и остальные симптомы острого воспаления (в том числе повышение температуры, анорексию, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) [1]. Содержание интерлейкина-6, как правило, увеличивается еще и по мере старения организма, что может указывать на нарушение адекватной регуляции экспрессии генов ИЛ-6 с возрастом [2,3]. В обзоре «Interleukin-6: a cytokine for gerontologists» еще в

1993 году Уильям Эршлер акцентировал, что этот цитокин является одним из главных сигнальных путей, связанных с процессами старения и возникновением хронических заболеваний. Повышенные уровни данного цитокина, вследствие его отрицательного действия на процессы старения, расценивают как достоверный признак функционального снижения пожилых пациентов, который может предсказать риск заболеваемости и смертности в старческом возрасте от всех причин [4,5]. Уровни ИЛ-6 в крови позитивно коррелируют с возникновением старческой астении, снижением физической работоспособности, снижением мышечной силы, нарушением когнитивных функций и с возникновением сердечно-сосудистых, неврологических и других заболеваний [2,3].

ИЛ-6 имеет значимый вес в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, ишемической болезни сердца (ИБС). Данный цитокин является главным активатором острофазовых реакций, которые сопровождаются гиперкоагуляцией и повышением количества и активности тромбоцитов. За счет влияния цитокина на понижение активности липопротеинлипазы, происходит увеличение захвата липидов макрофагами и ускорение процессов атерогенеза. Активация цитокином оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники способствует возникновению артериальной гипертензии и ожирения [6]. Имеются данные, что влияние заместительной гормональной терапии на здоровье сердечно-сосудистой терапии может частично ослабить взаимосвязь между интерлейкином-6 и риском смертности [7].

Повышенные уровни интерлейкина-6 в крови связаны с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца, острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) и летальными исходами от сердечно-сосудистых заболеваний [8,9,10]. Повышенное содержание этого цитокина при более долгом наблюдении сопряжено с дальнейшими сердечно-сосудистыми событиями и смертью от них в популяции больных со стабильной ишемической болезнью сердца [8]. При этом у здоровых людей повышенная концентрация данного показателя может быть предиктором возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [11]. ИЛ-6 часто используют в качестве маркера «метаболического воспаления», поскольку концентрация этого цитокина в крови позитивно коррелирует с повышением жировой массы [12]. Считается, что жировая ткань продуцирует часть циркулирующего ИЛ-6. Имеются данные о том, что высокие концентрации ИЛ-6 при ожирении коррелируют с риском развития сахарного диабета 2 типа [12,13].

Возникновение старческой астении и саркопении - один из наиболее значимых эффектов интерлейкина-6 в процессе старения [14]. Концентрация этого цитокина выше у лиц с признаками старческой астении, чем у людей такого же возраста без признаков астении. Повышенное содержание интерлейкина-6 в крови позитивно коррелирует со сниженной скоростью ходьбы и низкой мышеч-

ной силой – маркерами старческой астении [2]. Концентрация этого цитокина в крови сопряжена с инвалидизацией людей старческого возраста и может являться предиктором последующей инвалидизации еще сохранных на данный момент пожилых людей [15]. ИЛ-6 может вести к формированию остеопороза, за счет влияния на развитие остеокластов, активирующих резорбцию кости. По данным клинических исследований, концентрация ИЛ-6 и его рецепторов имеют негативную корреляцию с минеральной плотностью костной ткани. [16]. Опубликованные в медицинской литературе немногочисленные данные послужили основанием для предпринятой нами попытки изучения интерлейкина-6 у больных старческого возраста.

Цель исследования. Определение концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови и оценка взаимосвязи этого цитокина с рядом патологических состояний у больных старческого возраста и долгожителей с ИБС.

Материалы и методы. Данная работа представляла собой одномоментное («поперечное», cross-sectional) исследование, выполненное на клинической базе Госпиталя для Ветеранов Войн (ГВВ) №3 (Москва). В исследовании принимали участие находившиеся на стационарном лечении мужчины и женщины старше 75 лет: в основную группу включали пациентов, страдающих ИБС (стабильного течения), в группу контроля – больных с артериальной гипертензией, но без ИБС. Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ИБС, а также эхокардиографию. Определяли массу тела и рост пациентов и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL).

Концентрацию ИЛ-6 в крови (норма ниже 7,0 пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа. Помимо этого, определяли содержание фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и оценивали стандартные лабораторные показатели анализов крови и мочи. Измеряли также минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными и российскими этическими стандартами, а также в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Данное исследование, как часть большого научного проекта, было одобрено 14.06.2017 г. Независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (постановление № 05-2017).

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных

использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты и их обсуждение. В исследование было включено 128 больных; 94 пациента страда-

ли ИБС и составили основную группу, 34 без ИБС – группу контроля. Средний возраст включенных в исследование больных достигал 88,3±5,3 года, варьируя от 76 до 98 лет. Около половины пациентов (49,2%) были в возрасте 90 лет и старше, лиц в возрасте 76-80 лет было всего пятеро (3,9%). Большинство больных (68,7%) составляли женщины, на долю мужчин приходилось 31,3%. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Table 1

Baseline characteristics of study patients

Параметры	Больные ИБС (n=94)	Больные с без ИБС (n=34)	p
Возраст, годы	88,7±5,4	87,1±5,3	0,13
Женщины	65 (69,1%)	23 (67,6%)	0,9
Мужчины	29 (30,9%)	11 (32,4%)	
Инфаркт миокарда в анамнезе	36 (38,3%)	0	<0,0001
ХСН	45 (48,3%)	3 (8,8%)	<0,0001
Фибрилляция предсердий	35 (37,2%)	4 (11,8%)	0,005
Артериальная гипертензия	94 (100%)	34 (100%)	нд
ОНМК	19 (20,2%)	5 (14,7%)	0,48
Сахарный диабет	31 (32,9%)	11 (32,3%)	0,9
Гиперурикемия	34 (36,4%)	3 (9,1%)	0,01
Ожирение	36 (38,7%)	5 (15,1%)	0,01
Индекс массы тела, кг/м ²	28,6±4,9	26,4±4,7	0,02

Примечание: *ХСН- хроническая сердечная недостаточность

У всех включенных в исследование больных имелись признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло 5,1±0,7 баллов, варьируя от 3 до 7 баллов. Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) достигало 4,3±2,3 балла, с колебаниями от 0 до 8 баллов. Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (Индекса Бартела) составило 76,4±19,1 баллов.

Повышенный уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови обнаружен у 45,3% больных. Среднее содержание ИЛ-6 составило 8,2±6,3 пг/мл, находясь в пределах от 1,5 до 36,2 пг/мл. Среди больных с повышенной концентрацией ИЛ-6 средний уровень данного цитокина в сыворотке крови достигал 12,8±5,8 пг/мл, тогда как у пациентов с нормальным его содержанием – 4,6±3,8 пг/мл. У лиц моложе 90 лет средняя по группе концентрация ИЛ-6 составляла 6,9±5,9 пг/мл, в то время как у долгожителей – 9,6±6,5 пг/мл (p=0,02). При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверная прямая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и возрастом больных (r=0,27; p=0,002).

В группе больных с повышенным уровнем интерлейкина-6 достоверно чаще регистрировалась ИБС (84,8% и 63,2%, соответственно; p=0,01), хроническая сердечная недостаточность (50% и 24,6%,

соответственно; p=0,005) и гиперурикемия (45,5% и 12,8%, соответственно; p=0,002). У больных ИБС средняя концентрация ИЛ-6 была достоверно выше, по сравнению с пациентами без ИБС – 9,0 и 5,8 пг/мл, соответственно (p=0,001). В группе больных, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, средний уровень ИЛ-6 в крови составлял 8,1±5,4 пг/мл, тогда как в группе пациентов без инфаркта миокарда в прошлом – 8,9±9,2 пг/мл (p=0,64).

Среди пациентов с клинически значимой ХСН зарегистрированы достоверно более высокие значения ИЛ-6 по сравнению с больными без сердечной недостаточности (11,2 и 6,6 пг/мл, соответственно; p=0,00005). Вероятность обнаружения повышенного уровня ИЛ-6 у больных с ХСН повышалась в 3,1 раза, сравнительно с соответствующими показателями у больных без ХСН (Отношение шансов (ОШ)=3,1; 95% ДИ=1,4-6,8; p=0,005). В группе пациентов с фибрилляцией предсердий средние значения ИЛ-6 в крови достигали 10,6 пг/мл, в то время как у больных без данного нарушения ритма – 7,9 пг/мл (p=0,02).

У пациентов, страдавших сахарным диабетом, средние значения ИЛ-6 в сыворотке крови составляли 9,6 пг/мл, тогда как у больных без нарушения углеводного обмена – 8,3 пг/мл (p=0,44). При повышенном уровне ИЛ-6 средние значения индекса массы тела достигали 28,8±5,1, а при нор-

мальном ИЛ-6 – 27,7±4,7 кг/м² (p=0,23). Средняя концентрация ИЛ-6 в крови больных с ожирением составила 7,7 пг/мл, у пациентов с нормальной массой тела – 9,1 пг/мл (p=0,38). При проведении корреляционного анализа не обнаружено каких-либо значимых взаимосвязей между содержанием ИЛ-6 и значениями индекса массы тела (r=0,04; p=0,61).

В группе больных с гиперурикемией средние значения ИЛ-6 в крови достигали 10,8±4,8 пг/мл, в то время как у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты – 6,9±4,5 пг/мл (p=0,001). Вероятность обнаружения повышенного уровня ИЛ-6 у больных с гиперурикемией повышалась в 5,7 раза, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с нормальным содержанием мочевой кислоты (Отношение шансов (ОШ)=5,7;

95% ДИ=1,8-18,1; p=0,002). При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная прямая корреляция между содержанием ИЛ-6 и мочевой кислоты в крови (r=0,31; p=0,03). Показатели ИЛ-6 ($\beta=0,27$, p=0,02) и креатинина ($\beta=0,62$, p<0,0001) при регрессионном анализе были наиболее значимыми факторами, связанными с концентрацией мочевой кислоты.

В группе больных с повышенной концентрацией креатинина в крови средний уровень ИЛ-6 составил 11,6 пг/мл, с нормальной – 7,6 пг/мл (p=0,01). Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов с повышенным и нормальным содержанием ИЛ-6 в крови приведена в таблице 2. В наблюдавшейся нами группе больных отмечалась достоверная прямая корреляция между уровнем интерлейкина-6 и концентрацией мочевины (r=0,39;

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6

Table 2

Comparative characteristics of laboratory parameters in patients with elevated and normal levels of IL-6

Показатель	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	p
Глюкоза, ммоль/л	6,9±2,9	6,6±2,4	0,59
Креатинин, мкмоль/л	97,2±29,5	92,2±21,9	0,27
Мочевина, ммоль/л	8,1±2,6	6,5±1,9	0,008
Мочевая кислота, мкмоль/л	361,0±130,6	303,3±64,0	0,01
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±1,1	4,9±1,3	0,04
ХСЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,26±0,3	0,57
ХСЛНП, ммоль/л	2,6±0,9	2,9±0,9	0,17
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,8	1,3±0,5	0,39

Примечание: *ХСЛВП – липопротеины высокой плотности
*ХСЛНП – липопротеины низкой плотности

p=0,002). При этом взаимосвязь между ИЛ-6 и мочевиной была намного более выраженной у пациентов моложе 90 лет, по сравнению с долгожителями (r=0,56; p=0,002 и r=0,1; p=0,6, соответственно).

Зарегистрированы достоверные различия между больными с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6 по скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (27,2 и 20,0 мм/ч, соответственно, p=0,01). С другой стороны, в группе пациентов с повышенной СОЭ содержание ИЛ-6 было достоверно выше, по сравнению с больными, имевшими нормальную скорость оседания эритроцитов (10,9 и 6,9 пг/мл, соответственно, p=0,009). У пациентов с анемией средний уровень ИЛ-6 составил 9,9±5,9 пг/мл, без анемии – 7,2±5,6 пг/мл (p=0,04). При корреляционном анализе выявлена обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и содержанием гемоглобина (r=-0,2; p=0,03). При этом у мужчин зарегистрирована достоверная обратная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и гемоглобином (r=-0,4; p=0,01), тогда как у женщин достоверной взаимосвязи отмечено не было (p=0,64).

Установлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов

(r=0,29; p=0,002), а также содержанием нейтрофилов (r=0,37; p=0,00002). У долгожителей обнаружена более значимая корреляция между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов (r=0,47; p=0,0006), чем у лиц моложе 90 лет (r=0,22, p=0,07). Наряду с этим зарегистрирована достоверная обратная взаимосвязь между концентрацией ИЛ-6 и содержанием в крови 25-ОН витамина D (r=-0,31; p=0,006). У пациентов с нормальной концентрацией ИЛ-6 среднее содержание 25-ОН витамина D в крови составило 16,3 нг/мл, с повышенной – 12,7 нг/мл (p=0,04).

Выявлены достоверные различия между больными с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6 в крови по содержанию ФНО- α (9,0±5,5 и 6,1±1,8 пг/мл, соответственно, p=0,01). При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверная прямая корреляция между уровнями ИЛ-6 и ФНО- α (r=0,39; p=0,007). У долгожителей взаимосвязь между концентрациями ИЛ-6 и ФНО- α была менее значима (r=0,35; p=0,09), чем у пациентов моложе 90 лет (r=0,46; p=0,02). Среди женщин корреляция между содержанием ИЛ-6 и ФНО- α оказалась намного более значимой (r=0,44; p=0,01), чем у мужчин (r=0,2; p=0,34).

Значимых различий по всем показателям минеральной плотности костной ткани у больных с повышенным и нормальным уровнем интерлейкина-6 в сыворотке крови не обнаружено (Таблица 3). При проведении корреляционного анализа между содержанием ИЛ-6 в крови и всеми показателями минеральной плотности костной ткани никаких значимых взаимосвязей не выявлено.

У больных с повышенным содержанием ИЛ-6 отмечены более низкие показатели базовой функциональной активности по индексу Бартел и инструментальной активности по шкале IADL (Таблица 4). При корреляционном анализе обнаружены достоверные обратные взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и значениями индекса Бартел ($r=-0,30$; $p=0,0007$), а также

Таблица 3
Сравнительная характеристика показателей МПКТ у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6

Таблица 3

Table 3
Comparative characteristics of BMD indicators in patients with elevated and normal levels of IL-6

Table 3

Показатели МПКТ	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	p
L2-L4, Т-критерий	-0,4 (+1,9)	-0,8 (+1,9)	0,95
L2-L4, МПКТ (мг/см ³)	1151 (+249)	1112 (+244)	0,42
Шейка левой бедренной кости, Т-критерий	-2,1(+0,6)	-2,2 (+0,8)	0,61
Шейка левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	777(+105)	719(+159)	0,14
Проксимальный отдел левой бедренной кости, Т-критерий	-1,4(+0,9)	-1,8 (+1,3)	0,11
Проксимальный отдел левой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	854 (+126)	813(+130)	0,12
Шейка правой бедренной кости, Т-критерий	-2,0(+0,7)	-2,1 (+1,0)	0,75
Шейка правой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	775(+102)	731(+155)	0,28
Проксимальный отдел правой бедренной кости, Т-критерий	-1,4 (+0,9)	-1,7 (+0,9)	0,26
Проксимальный отдел правой бедренной кости, МПКТ (мг/см ³)	845 (+130)	812(+122)	0,20

Таблица 4
Сравнительная характеристика показателей функциональных способностей и выраженности старческой астении у больных с повышенным и нормальным уровнем ИЛ-6

Таблица 4

Table 4
Comparative characteristics of functional abilities indicators and frailty severity in patients with elevated and normal levels of IL-6

Table 4

Показатели	Больные с повышенным ИЛ-6	Больные с нормальным ИЛ-6	p
«Возраст не помеха», баллы	5,1+0,7	5,1+0,6	0,66
Индекс Бартела, баллы	70,7+22,1	80,7+15,3	0,003
Шкала IADL, баллы	3,4+2,3	5,0+2,2	0,0002

шкалы IADL ($r=-0,28$; $p=0,001$). Наряду с этим зарегистрирована прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 и значениями шкалы падений Морсе ($r=0,25$; $p=0,04$). У больных с повышенным уровнем ИЛ-6 средние показатели шкалы Морсе составили $47,3+21,9$, с нормальным содержанием данного цитокина – $35,8+19,0$ баллов ($p=0,02$).

Результаты регрессионного анализа значимых взаимосвязей между содержанием ИЛ-6 и другими параметрами показали, что наиболее значимыми факторами, ассоциированными с ИЛ-6, было содержание мочевой кислоты ($\beta=0,32$; $p=0,03$) и лейкоцитов ($\beta=0,32$; $p=0,02$).

Повышенный уровень ИЛ-6 в крови обнаружен почти у половины наших больных; среднее его содержание было невысоким и составило $8,2$ пг/мл (при норме <7 пг/мл). Результаты нашей работы,

как и данные других авторов, свидетельствуют о том, что субклиническое воспаление при старении характеризуется незначительным повышением уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6 [17]. В нашем исследовании выявлена достоверно более высокая концентрация ИЛ-6 в крови долгожителей, по сравнению с больными моложе 90 лет; не случайно ИЛ-6 называют «цитокином геронтологов» [2].

В наших наблюдениях обнаружена взаимосвязь между повышением уровня ИЛ-6 и ИБС. В других исследованиях тоже установлено повышение содержания ИЛ-6 и при хронической ИБС, и при острых коронарных синдромах [8,18]. При этом убедительно показано, что ИЛ-6 не только играет важную роль в патогенезе атеросклероза и связанной с ним ИБС, но и негативно влияет на прогноз больных ИБС, увеличивая риск как общей смерт-

ности, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [8,9].

Клинически значимая ХСН встречалась, по нашим данным, достоверно чаще среди больных с повышенной концентрацией ИЛ-6; вместе с тем вероятность повышения уровня ИЛ-6 при ХСН возрастала в 3,1 раза, сравнительно с аналогичным показателем у пациентов без ХСН. Повышение риска развития ХСН (на 68%) при увеличении концентрации ИЛ-6 обнаружено и в группе из 732 лиц в среднем возрасте 78 лет [19]. В ряде других исследований также найдено повышение содержания ИЛ-6 у больных ХСН; причем отмечено негативное влияние этого цитокина на прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью [20]. В крупном исследовании BIOSTAT-CHF у 56% из 2329 пациентов, включенных в проект, выявлено повышение уровня ИЛ-6; увеличение концентрации этого цитокина оказалось независимым фактором риска утяжеления ХСН и увеличения смертности больных [20]. Механизм действия ИЛ-6 при ХСН связан с угнетением функций кардиомиоцитов, снижением сократительной способности миокарда, развитием гипертрофии и ремоделирования камер сердца [21].

В нашем исследовании отмечены значимые различия в концентрации ИЛ-6 у больных с фибрилляцией предсердий и у пациентов без данного нарушения ритма. В последнее время накапливается все больше данных о повышении уровня ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов при фибрилляции предсердий. Так, в крупном метаанализе, где рассматривались результаты 52 исследований с участием более 29 тысяч человек, выявлено достоверное повышение уровня ИЛ-6 при фибрилляции предсердий, а также при возникновении данного нарушения ритма после операции аорто-коронарного шунтирования и при рецидиве аритмии после аблации [22]. Влияние ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов на риск развития фибрилляции предсердий связывают со стимуляцией ремоделирования предсердий на фоне хронического воспаления [22].

Содержание ИЛ-6 у наших больных сахарным диабетом и у пациентов без нарушений углеводного обмена заметно не различалось. В других исследованиях, в отличие от наших результатов, установлено повышение уровня ИЛ-6 при сахарном диабете и его влияние на развитие диабетической микро- и макроангиопатии [14,24]. В одном из метаанализов, изучавших данные почти 30 тысяч человек, найдена сильная прямая корреляция между повышением содержания ИЛ-6 и развитием сахарного диабета 2 типа [24]. Основное отличие нашего исследования от других подобных работ связано с преклонным возрастом наших больных, когда важную роль в развитии сахарного диабета играет не столько инсулинорезистентность, сколько снижение синтеза инсулина клетками «старющей» поджелудочной железы.

В нашем исследовании выявлена значимая взаимосвязь между гиперурикемией и увеличением уровня ИЛ-6. Вероятность обнаружения повышен-

ного содержания ИЛ-6 при гиперурикемии возрастала в 5,7 раза, по сравнению с группой пациентов с нормальной концентрацией мочевой кислоты. В основе этой взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и мочевой кислоты в крови может лежать способность мочевой кислоты стимулировать синтез ИЛ-6 мононуклеарными клетками [25].

У наших больных отмечена значимая прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и концентрацией мочевины в крови, при этом содержание этого цитокина было достоверно выше у больных с повышенным креатинином ($p=0,01$). Влияние ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов на прогрессирование хронической болезни почек может быть обусловлено тем, что в почках цитокины вызывают экспрессию активных форм кислорода, биологически активных липидов и молекул адгезии, а также способствуют нарушению метаболизма матрикса, наряду с профибротическим действием, в том числе за счет активации ангиотензина II [26].

При корреляционном анализе в нашей группе больных выявлена достоверная обратная взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и содержанием гемоглобина ($p=0,03$). По мнению ряда авторов, ИЛ-6 может играть ключевую роль в развитии анемии хронического воспаления (в том числе у пожилых). Предполагают, что ИЛ-6 подавляет эритропоэз, ингибирует синтез эритропоэтина, активирует гепсидин и нарушает утилизацию железа; все эти факторы приводят в итоге к развитию анемии [27].

В наших наблюдениях выявлена значимая взаимосвязь между уровнем ИЛ-6 и общим содержанием лейкоцитов, а также содержанием нейтрофилов. Как в нашей работе, так и в исследовании Women's Health and Aging Study I с участием 619 пожилых женщин отмечена значимая корреляция между уровнем ИЛ-6, с одной стороны, и общим содержанием лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов – с другой. Авторы этого исследования полагают, что общее содержание лейкоцитов и содержание их отдельных субпопуляций вносят немаловажный вклад в повышение концентрации ИЛ-6 в крови [11]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* установлено, что различные субпопуляции лейкоцитов способны продуцировать ИЛ-6, а этот цитокин участвует в рекрутировании нейтрофилов в очаг повреждения [11].

По нашим данным обнаружены достоверные взаимосвязи между уровнями ИЛ-6 и ФНО- α в крови. Такой результат можно было ожидать, поскольку ФНО- α представляет собой сильный индуктор синтеза ИЛ-6, а оба эти цитокина рассматривают как ключевые медиаторы субклинического воспаления в процессе старения [14]. Более выраженная взаимосвязь между ИЛ-6 и ФНО- α обнаружена нами у женщин, но не у мужчин. Разница по содержанию ФНО- α у мужчин и женщин старческого возраста отмечена и в исследовании Bruunsgaard H. и соавторов, но в этой работе увеличение концентрации ФНО- α имело более важное прогностическое значение для мужчин [4].

В нашей работе никаких значимых взаимосвязей между содержанием ИЛ-6 в крови и показателями минеральной плотности костной ткани не выявлено. В то же время другие авторы обнаружили прямую взаимосвязь между ИЛ-6 и остеопорозом. Показано, что ИЛ-6 стимулирует активность остеокластов, что усиливает костную резорбцию [14]. Можно предполагать, что у больных преклонного возраста не только стимуляция остеокластогенеза, но и снижение синтеза и функции остеобластов играют определенную роль в состоянии костной ткани.

Несмотря на ряд значимых данных, полученных в настоящем исследовании, в этой работе имеются некоторые ограничения. В отличие от большинства аналогичных исследований, наша работа выполнена при участии особой популяции больных – лиц очень преклонного возраста, страдавших не только клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и множественной коморбидной патологией, которая могла повлиять на результаты данного исследования. К одному из ограничений нашего исследования относится также его одномоментный, а не проспективный характер, в связи с чем нельзя было изучить прогрессирование ряда заболеваний в зависимости от уровня ИЛ-6 по мере дальнейшего старения больных, а также выживаемость пациентов с повышенной концентрацией данного цитокина.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных хронической ИБС в старческом возрасте и у долгожителей часто обнаруживается повышенное содержание интерлейкина-6, что можно использовать в качестве маркера субклинического воспаления. Более высокие уровни ИЛ-6 сопряжены, прежде всего, с ХСН и гиперурикемией. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли ИЛ-6 в субклиническом воспалении и формировании ряда патологических состояний у лиц старческого возраста и долгожителей.

Степень прозрачности. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, Immunity, And disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2014; 6(10): P.a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295
2. Maggio M, Guralnik J.M, Longo DL, et al. Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006; 61(6): 575–584. DOI: 10.1093/gerona/61.6.575
3. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2016; 64(2): 111–126. DOI: 10.1007/s00005-015-0377-3
4. Bruunsgaard H., Ladelund S., Pedersen A.N., et al. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. Clinical and Experimental Immunology. 2003; 132(1): 24–31. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02137.x
5. Giovannini S, Onder G, Liperoti R, et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. J American Geriatrics Society. 2011; 59(9): 1679-1685. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x
6. Su D, Li Z, Li X, et al. Association between Serum Interleukin-6 Concentration and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. Mediators of Inflammation. 2013; 2013:726178. DOI:10.1155/2013/726178
7. Li H, Liu W, Xie J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: A meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2017; 73:257-262. DOI: 10.1016/j.archger.2017.08.007
8. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review. PLoS Medicine. 2008; 5(4): e78. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050078
9. Saremi A, Anderson RJ, Luo P, et al. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT). Atherosclerosis. 2009; 203(2): 610–614. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.031
10. Tehrani DM, Gardin JM, Yanez D., et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoprotein-cholesterol with incident coronary heart disease: Cardiovascular Health Study. Atherosclerosis. 2013; 231(2): 246-251. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.036
11. Leng S, Xue QL, Huang Y, et al. Total and differential white blood cell counts and their associations with circulating interleukin-6 levels in community-dwelling older women. J Gerontology, Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2005; 60(2): 153-157. DOI: 10.1093/gerona/60.2.195
12. Mauer J, Denson JL, Brüning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. Trends Immunol. 2015; 36(2): 92-101. DOI: 10.1016/j.it.2014.12.008
13. Shinohara T, Takahashi N, Okada N, et al. Interleukin-6 as an Independent Predictor of Future Cardiovascular Events in Patients with Type-2 Diabetes without Structural Heart Disease. J Clin Exp Cardiol. 2012; 3(9): 209. DOI:10.4172/2155-9880.1000209
14. Morley JE, Baumgartner RN. Cytokine-Related Aging Process. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59(9):M924-929. DOI: 10.1093/gerona/59.9.m924
15. Cesari M, Penninx BWJH, Pahor M, et al. Inflammatory Markers and Physical Performance in Older Persons: The InCHIANTI Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59(3): 242-248. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m242
16. Ferrari SL, Karasik D, Liu J, et al. Interactions of interleukin-6 promoter polymorphisms with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the Framingham osteoporosis study. J Bone Mineral Research. 2004; 19(4): 552-559. DOI: 10.1359/JBMR.040103
17. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarż M, Wieczorowska-Tobis K, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: The PolSenior study.

- Immunity and Ageing. 2016; 13:21. DOI: 10.1186/s12979-016-0076-x
18. Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: New prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014; 35(9): 578-589. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu367
 19. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107(11): 1486-1491. DOI: 10.1161/01.cir.0000057810.48709.f6
 20. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIostat-CHF study. *Eur J Heart Failure*. 2019; 21(8): 965-973. DOI: 10.1002/ejhf.1482
 21. Su J-H, Luo M-Y, Liang N, et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12:745061. DOI:10.3389/fphar.2021.745061
 22. Wu N, Xu B, Xiang Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiology*. 2013; 169(1): 62-72. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.078
 23. Zheng N, Shi X, Chen X, Lv W. Associations Between Inflammatory Markers, Hemostatic Markers, and Microvascular Complications in 182 Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Laboratory Medicine*. 2015; 46(3): 214-220. DOI: 10.1309/LMF8R2KSTOW3FLKD
 24. Liu C, Feng X, Li Q, et al. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016; 86: 100-109. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.028
 25. Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F, et al. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based colaus study. *PLoS ONE*. 2011; 6(5): e19901. DOI: 10.1371/journal.pone.0019901
 26. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, et al. Inflammation and progression of CKD: The CRIC study. *Clin J Am Society Nephrology*. 2016; 11(9): 1546-1556. DOI: 10.2215/CJN.13121215
 27. MacCioè A, Madeddu C. Management of Anemia of inflammation in the elderly. *Anemia*. 2012; 2012: 563251. DOI: 10.1155/2012/563251

ИЗМЕНЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РИНОСИНОСИТАМИ ПОСЛЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

ИСМОИЛОВ ИСКАНДАР ИБРОХИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7431-5852; ассистент кафедры оториноларингологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, e-mail: bonusha-uz@list.ru

ШАМСИЕВ ДЖАХОНГИР ФАЗЛИТДИНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2931-4946; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, e-mail: dfshamsiev@mail.ru

ВОХИДОВ УЛУГБЕК НУРИДИНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4237-4735; докт. мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, e-mail: dr_ulugbek@list.ru

Реферат. Введение. Изучение патогенеза гнойно-воспалительных заболеваний носа и придаточных пазух невозможно без комплексного анализа различных факторов гомеостаза и прежде всего состояния микроциркуляции, которое в значительной степени зависит от реологических свойств крови. По общему для всех форм движения жидкости закону по мере повышения вязкости среды скорость движения уменьшается, а затраты энергии на ее перемещение увеличиваются. Следовательно, ухудшение реологических свойств крови и микроциркуляция находятся в прямой зависимости. Нарушение микроциркуляции всегда существенно отражается на развитии патологических процессов. **Целью исследования** явилось изучение реологических свойств крови у больных с риносинуситами после коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** Приведены результаты изучения реологических свойств крови у 55 больных с риносинуситами после коронавирусной инфекции. У больных определялись следующие основные показатели: вязкость крови, коэффициент агрегации эритроцитов, степень деформируемости эритроцитов, средний объем одного эритроцита, гематокрит, фибриноген, морфологические свойства эритроцитов. **Результаты и обсуждение.** У всех обследованных пациентов с риносинуситами после коронавирусной инфекции резко нарушаются реологические свойства крови. Тяжесть нарушений реологических свойств крови зависела не только от вида заболевания, а от его тяжести и степени интоксикации организма. Изменение вязкости крови обнаружено у всех обследованных пациентов. Показатели вязкости крови резко возрастали пропорционально тяжести и распространенности воспалительного процесса и выраженности деструктивных изменений в пораженных органах. **Заключение.** Анализ проведенных исследований показывает, что одним из основных проявлений нарушения реологических свойств крови при риносинуситах после коронавирусной инфекции является внутрисосудистая агрегация эритроцитов, а также нарушение способности эритроцитов к обратимой деформации.

Ключевые слова: острый риносинусит, коронавирусная инфекция, реология крови, микроциркуляция.

Для ссылки: И.И. Исмоилов, Д.Ф. Шамсиев, У.Н. Вохидов Изменение реологических свойств крови у больных с риносинуситами после коронавирусной инфекции // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.16-20. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).16-20.

CHANGES IN RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD IN PATIENTS WITH RHINOSINUSITIS AFTER CORONAVIRUS INFECTION

ISMOILOV ISKANDAR IBRAGIMOVICH, ORCID ID: 0000-0002-7431-5852; Assistant of Department of Otorhinolaryngology «Tashkent State Dental Institute», Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, Maxtumquli street, 103, e-mail: bonusha-uz@list.ru

SHAMSIEV DJAHONGIR FAZLITDINOVICH, ORCID ID: 0000-0003-2931-4946; D.Med.Sci., Prof., Head of Department of Otorhinolaryngology «Tashkent State Dental Institute», Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, Maxtumquli street, 103, e-mail: dfshamsiev@mail.ru

VOHIDOV ULUGBEK NURIDINOVICH, ORCID ID: 0000-0002-4237-4735; D.Med.Sci., Prof. of Department of Otorhinolaryngology «Tashkent State Dental Institute», Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, Maxtumquli street, 103, e-mail: dr_ulugbek@list.ru

Abstract. Introduction. The study of the pathogenesis of purulent-inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses is impossible without a comprehensive analysis of various factors of homeostasis and, above all, the state of microcirculation, which largely depends on the rheological properties of blood. Under the law common to all forms of fluid movement, as the viscosity of the medium increases, the speed of movement decreases, and the energy costs for its movement increase. Consequently, the deterioration of the rheological properties of blood and microcirculation are directly related. Violation of microcirculation always significantly affects the development of pathological processes. **The aim of the study** rheological properties of blood in patients with rhinosinusitis after coronavirus infection. **Materials and methods.** The studying the rheological properties of blood in 55 patients with rhinosinusitis after coronavirus infection are presented. The following main indicators were determined in patients: blood viscosity, erythrocyte aggregation coefficient, degree of deformability of erythrocytes, average volume of one erythrocyte, hematocrit, fibrinogen, morphological properties of erythrocytes. **Results and discussion.** In all examined patients with rhinosinusitis after coronavirus infection, the rheological properties of blood are sharply impaired. The severity of violations of the rheological properties of blood depended not only on the type of disease, but on its severity and the degree of intoxication of the body. A change in blood viscosity was detected in all examined patients. Blood viscosity indices increased sharply in proportion to the severity and prevalence of the inflammatory process and the severity of destructive changes in the affected organs. **Conclusion.** The analysis of the conducted studies shows that one of the main manifestations of a violation of the rheological properties of blood in rhinosinusitis after coronavirus infection is intravascular aggregation of erythrocytes, as well as a violation of the ability of erythrocytes to reversible deformation.

Keywords: acute rhinosinusitis, coronavirus infection, blood rheology, microcirculation

For reference: Ismoilov II, Shamsiev DF, Vohidov UN. Change of rheological properties of blood in patients with rhinosinusitis after coronavirus infection/I.I. Ismailov. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 16-20. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).16-20.

Введение. В новом тысячелетии человечество столкнулось с инфекционными болезнями, о которых никто не знал. На смену чуме и тифу пришли опасные вирусы. Изменение окружающей среды, потепление климата, увеличение плотности населения и другие факторы провоцируют их появление, а высокая миграционная активность населения способствует распространению по всему миру. Поистине, инфекции не знают границ.

По прогнозам ООН, к 2050 году население планеты достигнет 10 миллиардов человек. Это значит, что процессы миграции и урбанизации еще ускорятся [1]. Эпидемия COVID-19 («coronavirus disease 2019») уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. На текущий момент количество зараженных в мире превысило 470 тыс. человек [2]. Нам еще предстоит изучение особенностей этой эпидемии, извлечь уроки, проанализировать недостатки обеспечения биологической безопасности населения. Ясно одно: новые вирусы будут появляться, это неотъемлемая часть нашего мира. Человечество должно научиться противостоять этим угрозам [3].

Коронавирусная инфекция — острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae. Коронавирусы (лат. Coronaviridae) — семейство, включающее на январь 2020 года 40 видов РНК-содержащих сложно организованных вирусов, имеющих суперкапсид. Объединены в два подсемейства, которые поражают человека и животных. Название связано со строением вируса: из суперкапсида выдаются большие шиповидные отростки в виде булав, которые напоминают корону [4,5].

Вирионы размером 80-220 нм. Нуклеокапсид представляет собой гибкую спираль, состоящую из геномной плюс-нити РНК и большого количества молекул нуклеопротеина N. Имеет самый большой геном среди РНК-геномных вирусов. В его структуре выделяют суперкапсид, в который встроены гликопротеиновые тримерные шипы (пепломер), мембранный гликопротеин, малый оболочечный глико-протеин, гемагглютинин эстеразу. Назначение «короны» у коронавирусов связано со специфическим механизмом проникновения через мембрану клетки путём имитации молекул, на которые реагируют трансмембранные рецепторы клеток [6,7].

В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырёх коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HCU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ, и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей лёгкой и средней степени тяжести [8,9,10].

До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжёлые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне

редкими летальными исходами). В конце 2002 года появился коронавирус (SARS-CoV), возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС) у людей. Данный вирус относится к роду Betacoronavirus. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточные хозяева — верблюды и гималайские циветты. Всего за период эпидемии в 37 странах мира зарегистрировано более 8 тыс. случаев, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 года новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано [11,12].

В 2012 году мир столкнулся с новым коронавирусом (MERS-CoV), возбудителем ближневосточного респираторного синдрома, принадлежащим к роду Betacoronavirus. Основным природным резервуаром коронавирусов MERS-CoV являются летучие мыши и одногорбые верблюды (дромадеры). С 2012 года зарегистрировано 2 519 случаев коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 866 закончились летальным исходом. Все случаи заболевания географически ассоциированы с Аравийским полуостровом (82% случаев зарегистрированы в Саудовской Аравии). MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания [13].

Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019») [13,14]. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г присвоил собственное название возбудителю инфекции COVID-19 — SARS-CoV-2.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству, относится к линии Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV).

Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79% [14].

Основными клетками-мишенями для коронавирусов являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. После сборки вирионов они переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство. Экспрессии антигенов вируса на поверхность клетки до выхода вирионов из клетки не происходит, поэтому антителообразование и синтез интерферонов стимулируются относительно поздно. Образование синцития под воздействием вируса обуславливает возможность

последнего быстро распространяться в ткани. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань лёгкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведёт к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта. Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно. Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 в настоящее время отсутствуют. Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, не стойкий и возможно повторное заражение [14].

Изучение патогенеза гнойно-воспалительных заболеваний носа и придаточных пазух невозможно без комплексного анализа различных факторов гомеостаза и прежде всего состояния микроциркуляции, которое в значительной степени зависит от реологических свойств крови. Под общим для всех форм движения жидкости законом по мере повышения вязкости среды скорость движения уменьшается, а затраты энергии на ее перемещение увеличиваются. Следовательно, ухудшение реологических свойств крови и микроциркуляция находятся в прямой зависимости. Нарушение микроциркуляции всегда существенно отражается на развитии патологических процессов. Однако функция микроциркуляторной системы нарушается раньше и нормализуется позже, чем клинические проявления болезни.

Целью явилось изучение реологических свойств крови у больных с риносинуситами после коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования: В своих исследованиях мы изучили реологические свойства крови у 55 больных с риносинуситами после коронавирусной инфекции. У больных определялись следующие основные показатели: вязкость крови, коэффициент агрегации эритроцитов, степень деформируемости эритроцитов, средний объем одного эритроцита, гематокрит, фибриноген, морфологические свойства эритроцитов.

Учитывая то, что тяжесть гемореологических расстройств зависит от степени интоксикации и распространенности воспалительного процесса, мы разделили больных на 3 условные группы. В первую вошли больные с острыми риносинуситами. Вторая группа включала пациентов с хроническими риносинуситами. Третью группу составили больные с осложнениями острых и хронических риносинуситов после коронавирусной инфекции.

Сравнение реологических показателей крови больных производили с 20 здоровыми донорами, обследованными при плановой заготовке крови (контроль).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого

участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS Statistics. Проверку соответствия полученных данных нормальному распределению проводили с помощью критерия Колмогорова. Рассчитывали средние арифметические анализируемых параметров и стандартную ошибку. Статистическую значимость наблюдаемых изменений оценивали с помощью критерия Стьюдента. Различия рассматривались как значимые при $p < 0.05$. Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартной ошибки среднего значения.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, у всех пациентов с риносинуситами после коронавирусной инфекции резко нарушаются реологические свойства крови. Тяжесть нарушений реологических свойств крови зависела не только от вида заболевания, а от его тяжести и степени интоксикации организма. Изменение вязкости крови обнаружено у всех обследованных пациентов. Вязкость крови резко возрастает пропорционально тяжести и распространенности воспалительного процесса и выраженности деструктивных изменений в поражённых органах. Так, например, если у пациентов первой группы вязкость цельной крови составила в среднем $7,82 \pm 0,043$ отн. ед., то у пациентов третьей клинической группы показатели вязкости поднялись до $12,3 \pm 0,24$ (при норме $4,92 \pm 0,069$). Как известно, по общим для всех форм движения жидкости законам по мере повышения вязкости среды скорость движения уменьшается, а затраты энергии на её перемещение увеличиваются. Следовательно, увеличение вязкости крови и микроциркуляция находятся в прямой зависимости. Вязкость крови играет важную роль в процессах перфузии тканей наряду с другими физиологическими параметрами (длина и диаметр капилляров, гидростатическое давление).

Повышение вязкости крови может быть обусловлено различными факторами. Необходимо отметить, что изменение текучести крови в значительной степени зависит от общего состояния и взаимодействия ферментных элементов, главным образом эритроцитов.

В связи с этим мы в своём исследовании уделили особое внимание различным свойствам эритроцитов периферической крови у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух.

Способность эритроцитов к обратимой деформации является важнейшим реологическим показателем, обуславливающим возможность эритроцитов проходить через капилляры, диаметр которых намного меньше диаметра самого эритроцита. Поэтому у всех больных было проведено исследование деформируемости эритроцитов. У всех пациентов было обнаружено нарушение деформируемости. В наших исследованиях показатели

нарушения деформируемости возрастали пропорционально тяжести состояния больных, а также длительности заболевания и в среднем достигали у пациентов третьей группы $12,2 \pm 0,169$. Тогда как в норме данный показатель составлял $7,14 \pm 0,054$. Всякое уменьшение эластичности эритроцита, то есть увеличение его жесткости в конечном итоге приводит к возрастанию вязкости крови при значении (P менее $0,05$). При исследовании агрегационных свойств эритроцитов нами было обнаружено повышение степени агрегации эритроцитов у всех больных.

Как известно, умеренная агрегация эритроцитов является нормальным физиологическим процессом и в отличие от агглютинации обратима. Она способствует более эффективному переносу клеток крови в аксиальном потоке, то есть столбики агрегатов, ориентированные по оси сосуда, транспортируются на большое расстояние по сравнению с одиночными эритроцитами. В результате скорость движения агрегатов становится выше по сравнению со скоростью плазмы и таким образом обеспечивается более интенсивное оксигенирование тканей. Пере-

ход физиологической агрегации эритроцитов в патологическую происходит в результате повышения концентрации высокомолекулярных глобулинов, появление в крови токсических продуктов распада тканей, гемодинамических нарушений, повреждения эритроцитов, метаболических расстройств в них, а также бактериальной интоксикации.

В наших исследованиях у больных клинических групп при микроскопическом исследовании крови мы обнаруживали эритроцитарные агрегаты. Причем с увеличением тяжести и распространённости гнойно-воспалительных изменений увеличивались количество и размеры эритроцитарных агрегатов, достигающих иногда значительных размеров. Корреляция между всеми параметрами была статистически незначимой, за исключением размеров эритроцитов, поскольку ни у одного из наших пациентов во время нашего исследования размеры эритроцитарных агрегатов не были в пределах нормального размера ($P = 0,034$).

Наиболее значительные изменения вязкости крови были обнаружены у пациентов третьей группы.

Таблица 1

Показатели реологических свойств крови у больных с острыми риносинуситами после коронавирусной инфекции

Table 1

Indicators of rheological properties of blood in patients with acute rhinosinuitis after coronavirus infection

Исследуемые группы	Вязкость крови	Степень деформируемости эритроцитов	Коэффициент агрегации эритроцитов	Фибриноген	Средний объем эритроцита	Морфология эритроцитов
Здоровые n=20	$4,92 \pm 0,069$	$7,14 \pm 0,054$	$0,95 \pm 0,042$	$3,42 \pm 0,060$	$90,1 \pm 0,143$	$12,2 \pm 0,37$
1 группа, n=18	$7,82 \pm 0,043$	$8,86 \pm 0,067$	$0,796 \pm 0,007$	$4,21 \pm 0,047$	$92,7 \pm 0,237$	$20,6 \pm 0,419$
2 группа, n =22	$8,21 \pm 0,057$	$9,1 \pm 0,118$	$0,741 \pm 0,007$	$4,62 \pm 0,052$	$95,3 \pm 0,253$	$24,8 \pm 0,384$
3 группа, n =15	$9,3 \pm 0,24$	$10,2 \pm 0,169$	$0,713 \pm 0,008$	$4,97 \pm 0,067$	$97,4 \pm 0,32$	$28,1 \pm 0,579$

При морфологическом исследовании крови у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух характерно изменение формы и размеров эритроцитов. Причем необходимо отметить, что если при местном воспалительном процессе без выраженных общих явлений морфология эритроцитов не существенно отличалась от таковой в норме, то при гнойных поражениях, осложнённых распространением на соседние органы и ткани было характерным повышение процентного содержания эритроцитов с изменённой формой, т.е. пойкилоцитов. Причем пойкилоцитоз резко возрастает пропорционально тяжести и распространённости воспалительного процесса и выраженности деструктивных изменений в поражённых органах. Так, например, у больных третьей группы пойкилоцитоз возрастает более чем в 3 раза. При этом характерно повышение содержания сфероцитов, стоматоцитов, эхиноцитиов, появляются клетки в виде «спущенного мяча» и фрагментирования формы.

У всех больных достоверно была обнаружена высокая степень агрегации эритроцитов. Причем, с увеличением тяжести и распространённости гнойно-воспалительных изменений увеличивались количество и размеры эритроцитарных агрегатов (сладж-синдром). Кроме агрегационных свойств эритроцитов в современной гемореологии большое внимание уделяется их эластичности или способности к обратимой деформации. Деформируемость эритроцитов является важнейшим качеством, так как эритроцит способен проходить через капилляры, диаметр которых меньше, чем диаметр эритроцита. В связи с этим увеличение жесткости эритроцитов приводит к возрастанию вязкости крови и нарушению микроциркуляции.

Деформируемость эритроцитов была нарушена во всех клинических группах. Степень нарушения деформируемости возрастала пропорционально тяжести состояния больных и достигала $10,2 \pm 0,169$ (при норме $7,14 \pm 0,054$).

Закключение. Таким образом, анализ проведенных исследований показывает, что одним из основ-

ных проявлений нарушения реологических свойств крови при риносинуситах после коронавирусной инфекции является внутрисосудистая агрегация эритроцитов, а также нарушение способности эритроцитов к обратимой деформации. Эти нарушения по мере увеличения тяжести состояния усиливают вязкость цельной крови, что значительно затрудняет ток крови в микрососудах.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Асманов А.И., Пивнева Н.Д. Острые синуситы: современные подходы к диагностике и лечению // Практика педиатра. – 2016. – №4. – С. 28-37. [Asmanov AI, Pivneva ND. Ostryi sinusity: sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu [Acute sinusitis: modern approaches to diagnosis and treatment]. Praktika pediatria [Pediatrician practice]. 2016; 4: 28 – 37. (In Russ.)].
2. Матвиенко О.Ю., Корсакова Н.Е., Лернер А.А. и др. Состояние плазменного звена гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – №4. – С. 88-91. [Matviynko OYu, Korsakova NE, Lerner AA. Sostoyanie plazmennogo zvnea u pasienov s koronavirusnoy infeksiye, vyzvannoy virusim SARS-CoV-2 [The state of the plasma hemostasis link in patients with coronavirus infection caused by the SARS-CoM2 virus]. Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, hemostasis and rheology.]. 2020; 4: 88 – 91. (In Russ.)].
3. Шамсиев Д. Ф., Вохидов У. Н., Каримов О. М. Современный взгляд на диагностику и лечение хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух // Молодой ученый. – 2018. – №. 5. – С. 84-88. [Shamsiyev DF, Vohidov UN, Karimov OM. Sovrimenniy vzglyad na diagnostiku i lecheniye xronicheskix vospalitelnix abolevaniy nosa i okolonosovix pazux [A modern view on the diagnosis and treatment of chronic inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses]. Molodoy ucheniy [A young scientist.]. 2018; 5: 84 – 88. (In Russ.)].
4. Шамсиев Д.Ф. Морфологические изменения покровного эпителия полости носа при хроническом воспалении // Стоматология. Среднеазиатский научно-практический журнал. – 2005. – №1-2. – С. 51-53. [Shamsiyev DF. Morfologicheskie izmeneniya pokrovnogo epiteliya polosti nosa pri xronicheskom vospalenii [Morphological changes of the integumentary epithelium of the nasal cavity in chronic inflammation]. Stomatologiya. Sredneaziatskij nauchno-prakticheskij zhurnal [Density. Central Asian Scientific and Practical Journal]. 2005;1-2:51–53. (In Russ.)].
5. Шамсиев Д.Ф. Состояние покровного эпителия воспалительных полипов носа // «Российская ринология» научно-практический журнал. – 2005. – №2. – Стр.37. [Shamsiyev DF.Sostoyanie pokrovnogo epiteliya vospalitelnix polipov nosa [Condition of the integumentary epithelium of inflammatory nasal polyps]. Rossiyskaya rinologiya [Russian Rhinology]. 2005; 2: 37. (In Russ.)].
6. Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №3. – С. 2571. [Yavelov IS, Drapkina OM. COVID-19: sostoyanie systemy gemostaza i osobennosti antitromboticheskoy systemi [COVID-19: the state of the hemostasis system and features of antithrombotic therapy]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2020; 19:2: 2571. (In Russ.)].
7. Blanco, C. H., Stein, J. B., Barinsky, G. L. et al. (2020). Management of complicated pediatric rhinosinusitis in the COVID-19 era. American Journal of Otolaryngology, 41(6), 102746. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102746
8. Djuraev JA, & Khasanov US. (2021). Results of Frequency Analysis Distribution of Polymorphism Rs1800895 592c> A In Il10 Gene among Patients with Chronic Polypoid Rhinosinusitis. International Journal Of Medical Science And Clinical Research Studies, 1(6), 129-134. DOI: 10.5935/0946-5448.20210032
9. Inakov SA, Mamatkulov BB, Kosimova K, et al. (2020). Social and Demographic Characteristics of Elderly and their Lifestyle in Developing Countries: On the Example of Uzbekistan. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology, 14(4), 7418-7425. DOI: 10.37506/ijfmt.v14i4.12821
10. Khasanov SA, Asrorov AA, Vokhidov UN. (2006). Prevalence of chronic family tonsillitis and its prevention. Vestnik otorinolaringologii, (4), 38-40. DOI: 17152473
11. Klimek L, Jutel M, Bousquet J, et al. (2021). Management of patients with chronic rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic—An EAACI position paper. Allergy, 76(3), 677-688. DOI: 10.1111/all.14629
12. Vokhidov N, Nuriddinov K, & Vokhidov U. (2020). Features of surgical and postoperative medicament treatment of chronic polypoid rhinosinusitis. International Journal of Pharmaceutical Research, 12(3), 4863-4865. DOI: 10.1186/1939-4551-7-25
13. Vokhidov UN, Shernazarov ON, Yakubdjanov DD, et al. (2021). Paralytic Stenosis of the Larynx: Patients Surgical Overview. International Journal of Health Sciences, 5(3), 386-392. DOI: 10.53730/ijhs.v5n3.1680
14. Wang H, Song J, Pan L, et al. (2020). The characterization of chronic rhinosinusitis in hospitalized patients with COVID-19. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 8(10), 3597-3599. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.013

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ИНФЕКЦИОННЫЙ ГОСПИТАЛЬ

КАЛАШНИКОВ ЕВГЕНИЙ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8699-9905, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; e-mail: Drevgeniy@mail.ru

СЕРДЮКОВ АНАТОЛИЙ ГАВРИЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8304-0048; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: agma@astranet.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. Выявление предикторов летальности при COVID-19, остается одним из первостепенных направлений среди всех исследований, посвященных данной теме. Поиск и выделение наиболее чувствительных прогностических инструментов, лежит в основе улучшения прогноза у пациентов с COVID-19 и для надлежащего распределения ресурсов здравоохранения. **Цель:** разработать прогностическую модель оценки риска неблагоприятного исхода в первые двое суток у пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный госпиталь. **Материал и методы:** были проанализированы клинико-anamnestические данные 148 пациентов с неблагоприятным (летальным исходом) в первые двое суток после госпитализации и 364 пациентов с благоприятным исходом до 10 койко-дней. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). **Результаты и их обсуждение.** По результатам проведенного нами исследования в прогностическую модель вошли следующие предикторы: возраст, мужской пол, степень дыхательной недостаточности, сахарный диабет 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. При влиянии совокупности предикторов риск неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 увеличивался у пациентов мужского пола в 1,1 раза, при увеличении возраста на 1 год в 1,1 раза, при наличии дыхательной недостаточности 2 степени в 5,9 раза, дыхательной недостаточности 3 степени в 17,4 раза, сахарного диабета 2 типа в 1,1 раза, ожирения в 1,4 раза, артериальной гипертензии в 1,8 раза, ишемической болезни сердца в 3,7 раза. **Заключение:** Полученная прогностическая модель оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 обладает хорошими прогностическими способностями, ее чувствительность и специфичность составили 76,5% и 77,8%, соответственно. Полученная модель может способствовать оптимизации прогнозирования исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, прогноз, коморбидная патология, неблагоприятный исход.

Для ссылки: Калашников Е.С., Сердюков А.Г., Полунина Е.А. Прогнозирование риска неблагоприятного исхода среди пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный госпиталь // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.21-26. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).21-26.

PREDICTING THE RISK OF ADVERSE OUTCOME AMONG PATIENTS WITH COVID-19 HOSPITALIZED IN AN INFECTIOUS DISEASE HOSPITAL

KALASHNIKOV EVGENY S., ORCID ID: 0000-0002-8699-9905, Assistant Professor of the department of Public Health with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str. 121, e-mail: Drevgeniy@mail.ru

SERDYUKOV ANATOLY G., ORCID ID: 0000-0001-8304-0048, D. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Public Health with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str. 121, e-mail: agma@astranet.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. The identification of predictors of mortality in COVID-19 remains one of the primary directions among all studies devoted to this topic. The search and selection of the most sensitive prognostic tools is the basis for improving the prognosis in patients with COVID-19 and for the proper allocation of health resources. **Aim.** The aim is to develop a prognostic model for assessing the risk of an adverse outcome in the first two days in patients with COVID-19 hospitalized in an infectious diseases hospital. **Material and Methods:** the clinical and anamnestic data of 148 patients with an unfavorable (fatal) outcome in the first two days after hospitalization and 364 patients with a favorable outcome up to 10 bed days were analyzed. Statistical analysis was carried out using the StatTech v. 2.8.8 program (developed by Stattech OOO, Russia). **Results and discussion.** According to the results of our study, the following predictors were included in the prognostic model: age, male gender, degree of respiratory failure, type 2 diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension and coronary heart disease. Under the influence of a set of predictors, the risk of an unfavorable outcome in patients with COVID-19 increased in male patients by 1.1 times, with an increase in age by 1 year by 1.1 times, in the presence of grade 2 respiratory failure by 5.9 times, grade 3 respiratory failure by 17.4 times, type 2 diabetes by 1.1 times, obesity by 1.4 times, arterial hypertension by 1.8 times, coronary heart disease by 3.7 times. **Conclusion.** The obtained prognostic model for assessing the risk of an adverse outcome in patients with COVID-19 has good prognostic abilities, its sensitivity and specificity were 76.5% and 77.8%, respectively. The resulting model can help optimize the prediction of outcome in hospitalized patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, prognosis, comorbid pathology, unfavorable outcome.

For reference: Kalashnikov ES, Serdyukov AG, Polunina EA. Predicting the risk of adverse outcome among patients with covid-19 hospitalized in an infectious disease hospital. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 21-26. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).21-26.

Введение: Выявление предикторов летальности при COVID-19, остается одним из перво-степенных направлений среди всех исследований посвященных данной теме, которая уже несколько лет подряд является ведущей проблемой здравоохранения всех стран мира [1, 2, 3]. Поиск и выделение наиболее чувствительных прогностических инструментов, безусловно, лежит в основе улучшения прогноза у пациентов с COVID-19 и для надлежащего распределения ресурсов здравоохранения [4].

В современной литературе представлен ряд прогностических алгоритмов неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Данные алгоритмы, разработанные на основе анализа когорты пациентов, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, алгоритмы прогнозирования длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19 [5, 6, 7]. Также представлен широкий ряд исследований с изучением прогностического уровня биомаркеров для отдельных популяций пациентов, например, с заболеваниями сердечной-сосудистой системы, сахарным диабетом, ожирением и др. [8, 9, 10].

Как известно, в основе прогностических алгоритмов лежит выделение предикторов/факторов с помощью различных методов статистического анализа, увеличивающих риск летального исхода. Результаты исследований описывают множество факторов, оказывающих влияние на течение заболевания и прогноз, включая демографические, клинические, иммунологические, гематологические, биохимические и рентгенологические данные [11, 12, 13, 14, 15].

При этом есть предикторы/факторы, которые присутствуют в широком числе алгоритмов, по некоторым из них имеются противоречивые данные, а некоторые представлены в единичных алгоритмах. Анализ литературы свидетельствует о наличии региональных и этнических особенностей факторов риска распространенности, тяжести течения и летальности в аспекте COVID-19 [16, 17, 18].

Цель исследования: разработать прогностическую модель оценки риска неблагоприятного исхода в первые двое суток у пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный госпиталь.

Материал и методы. В основу ретроспективного исследования легли данные медицинских карт 5304 пациентов, госпитализированных в инфекционный госпиталь, развернутый на базе ГБУЗ АО Александрo-Мариинская областная клиническая больница, г. Астрахань в 2021 году с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» и «COVID-19, вирус не идентифицирован» коды U07.1 и U07.2. соответственно по МКБ-10. Диагноз COVID-19 был подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции на вирус SARS-CoV-2, материал получен с помощью мазка из носоглотки и ротоглотки.

Все пациенты получали стандартное лечение согласно документу «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (19 мая 2022 года).

Из 5304 вирус был идентифицирован у 5084 (95,9%). Признаки вирусной интерстициальной пневмонии методом компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки были выявлены у 5267 чел. (99,3%), у 29 чел. (0,5%) рентгенографии органов грудной клетки. Не выполнялось КТ или рентгенография органов грудной клетки у 8 чел. (0,2%).

Для выявления предикторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 нами было отобрано две группы пациентов. Среди лиц с неблагоприятным исходом была отобрана группа пациентов, у которых неблагоприятный исход был зарегистрирован в первые двое суток после госпитализации – 148 чел. Что составило 11,5% от всех пациентов с неблагоприятным исходом. Среди лиц с благоприятным исходом была отобрана группа пациентов, срок пребывания в стационаре у которых составил до 10 дней – 404 чел. Что составило 10,1% от всех пациентов с благоприятным исходом.

Критериями включения в исследование были: наличие данных о степени поражения легких по данным КТ и диагноз «COVID-19, вирус идентифицирован». Частота коморбидной патологии анализировалась с учетом нозологической единицы заболеваний, зарегистрированной не менее чем у 1% включенных в исследование пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью, критерия хи-квадрат Пирсона. Пороговое значение p -value было принято $z \leq 0,05$. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии методом пошагового исключения. Порог отсекающего был принят равным 0,5. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты. Возраст пациентов с неблагоприятным исходом составил 73 [64-81] лет против 58 [43-65] лет у пациентов с благоприятным исходом. Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Среди лиц с неблагопри-

ятым исходом пациентов мужского пола было 65 чел. (43,9%), лиц женского пола 83 (56,1%).

При анализе частоты коморбидной патологии в зависимости от исхода госпитализации были выявлены статистически значимые раз-

личия в отношении сахарного диабета (СД) 2 типа ($p < 0,001$), ожирения ($p = 0,021$), артериальной гипертензии (АГ) ($p = 0,007$), ишемической болезни сердца (ИБС) ($p < 0,001$) (табл. 1).

Анализ исхода госпитализации в зависимости от коморбидной патологии

Таблица 1

Analysis of the outcome of hospitalization depending on comorbid pathology

Table 1

Коморбидная патология	Наличие	Исход госпитализации		p
		Благоприятный, абс. (%)	Неблагоприятный, абс. (%)	
Заболевания щитовидной железы	Нет	380 (94,1)	137 (92,6)	0,524
	Да	24 (5,9)	11 (7,4)	
СД 2 типа	Нет	326 (80,7)	95 (64,2)	<0,001*
	Да	78 (19,3)	53 (35,8)	
Ожирение	Нет	312 (77,2)	100 (67,6)	0,021*
	Да	92 (22,8)	48 (32,4)	
АГ	Нет	289 (71,5)	88 (59,5)	0,007*
	Да	115 (28,5)	60 (40,5)	
ИБС	Нет	280 (69,3)	75 (50,7)	<0,001*
	Да	124 (30,7)	73 (49,3)	
Гломерулонефрит/Пиелонефрит	Нет	367 (90,8)	128 (86,5)	0,136
	Да	37 (9,2)	20 (13,5)	
Хроническая почечная недостаточность	Нет	403 (99,8)	146 (98,6)	0,177
	Да	1 (0,2)	2 (1,4)	
Мочекаменная болезнь	Нет	388 (96,0)	143 (96,6)	0,752
	Да	16 (4,0)	5 (3,4)	
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	Нет	322 (79,7)	107 (72,3)	0,064
	Да	82 (20,3)	41 (27,7)	
Заболевания желудка, желчного пузыря, кишечника	Нет	277 (68,6)	96 (64,9)	0,411
	Да	127 (31,4)	52 (35,1)	
Заболевания печени	Нет	397 (98,3)	143 (96,6)	0,320
	Да	7 (1,7)	5 (3,4)	
Заболевания бронхолегочной системы	Нет	363 (89,9)	129 (87,2)	0,369
	Да	41 (10,1)	19 (12,8)	
Цереброваскулярная болезнь	Нет	341 (84,4)	120 (81,1)	0,351
	Да	63 (15,6)	28 (18,9)	
Онкопатология	Нет	374 (92,6)	141 (95,3)	0,262
	Да	30 (7,4)	7 (4,7)	
Аутоиммунные заболевания	Нет	380 (94,1)	136 (91,9)	0,361
	Да	24 (5,9)	12 (8,1)	

Примечание: * $p < 0,05$

По данным КТ органов грудной клетки у 32 чел. (6,25%) была выявлена 1-я степень поражения легких, у 143 чел. (27,9%) была выявлена 2-я степень поражения легких, у 265 чел. (51,7%) была выявлена 3-я степень поражения легких, у 112 чел. (21,8%) – 4-я степень поражения легких. В таблице 2 представлены результаты анализа исхода госпитализации в зависимости от степени поражения легких по КТ.

У всех пациентов было выявлено наличие ДН. Первая степень ДН была выявлена у 29 чел. (5,7%), вторая степень ДН была выявлена у 468 чел. (91,4%), третья степень ДН – у 55 чел. (10,7%). В таблице 3 представлены результаты анализа исхода госпитализации в зависимости от степени ДН.

Далее была предпринята попытка разработать прогностическую модель оценки риска неблаго-

Таблица 2

Исход госпитализации в зависимости от степени поражения легких по данным КТ

Table 2

The outcome of hospitalization depending on the degree of lung damage according to CT

Степени поражения легких по данным КТ	Исход госпитализации		p
	Благоприятный, абс. (%)	Неблагоприятный, абс. (%)	
КТ-1	32 (7,9)	0 (0,0)	<0,001*
КТ-2	133 (32,9)	10 (6,8)	
КТ-3	193 (47,8)	72 (48,6)	
КТ-4	46 (11,4)	66 (44,6)	

Примечание: *p<0,05

Таблица 3

Исход госпитализации в зависимости от степени ДН

Table 3

The outcome of hospitalization depending on the degree of RF

ДН	Исход госпитализации		p
	Благоприятный, абс. (%)	Неблагоприятный, абс. (%)	
первая степень	27 (6,7)	2 (1,4)	< 0,001*
вторая степень	365 (90,3)	103 (69,6)	
третья степень	12 (3,0)	43 (29,1)	

Примечание: *p<0,05

приятного исхода среди пациентов с COVID-19 госпитализированных в инфекционный госпиталь. В качестве предикторов неблагоприятного исхода были проанализированы: возраст, пол, наличие коморбидной патологии (СД 2 типа, ожирение, АГ, ИБС, заболевания печени, гломерулонефрит/пиелонефрит), степень поражения легких по дан-

ным КТ и степень ДН. В качестве исхода в математической модели рассматривались два варианта развития событий: 0 – благоприятный исход, 1 – неблагоприятный исход. Число наблюдений составило 552. В итоге полученная нами прогностическая модель оценки риска неблагоприятного исхода имела следующий вид:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

где p – вероятность неблагоприятного исхода,

e - число Эйлера, равное 2,71828,

z - показатель степени в логистической функции, определяемый по формуле:

$$z = -7,674 + 0,058X_{\text{Возраст}} + 0,168X_{\text{Мужской пол}} + 2,368X_{\text{ДН2}} + 3,756X_{\text{ДН3}} + 0,157X_{\text{СД2}} + 1,044X_{\text{Ожирение}} + 1,219X_{\text{АГ}} + 1,926X_{\text{ИБС}}$$

X_{Возраст} – Возраст, X_{Мужской пол} – пол (0 – женский, 1 – Мужчины), X_{ДН2} – Степень ДН (0 – ДН1, 1 – ДН2), X_{ДН3} – Степень ДН (0 – ДН1, 1 – ДН3), X_{да} – СД 2 (0 – нет, 1 – да), X_{да} – ожирение (0 – нет, 1 – да), X_{да} – АГ (0 – нет, 1 – да), X_{да} – ИБС (0 – нет, 1 – да)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 56,2% наблюдаемой дисперсии показателя «исход госпитализации». Характеристика связи предикторов модели с вероятностью риска неблагоприятного исхода представлена в таблице 4.

При оценке зависимости вероятности показателя неблагоприятного исхода от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена кривая представленная на рисунке 1.

Площадь под ROC-кривой составила 0,890 ± 0,026 с 95% ДИ: 0,840 – 0,941. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

Пороговое значение логистической функции p в точке cut-off («точка разделения») значимое для прогноза риска неблагоприятного исхода составила 0,508.

Неблагоприятный исход прогнозировался при значении логистической функции p выше данной величины или равном ей. Чувствительность (Se, %) прогностической модели составила (76,5%), специфичность (Sp, %) 77,8%.

По результатам проведенного нами исследования в прогностическую модель вошли следующие предикторы: возраст, мужской пол, степень ДН, СД 2 типа, ожирение, АГ и ИБС. При влиянии совокупности предикторов риск неблагоприятного исхода у

Характеристика связи предикторов модели с вероятностью риска неблагоприятного исхода

Characterization of the relationship between the predictors of the model and the probability of the risk of an unfavorable outcome

Предиктор	Нескорректированное ОШ; 95% ДИ	p	Скорректированное ОШ; 95% ДИ	p
Возраст	1,109; 1,085 – 1,132	< 0,001*	1,060; 1,025 – 1,095	0,001*
Мужской пол	1,329; 0,909 – 1,941	0,142	1,138; 1,107 – 1,169	0,001*
вторая степень ДН	3,810; 0,891 – 16,281	0,071	5,910; 1,306 – 26,762	0,021*
третья степень ДН	48,376; 10,044 – 232,991	< 0,001*	17,477; 3,184 – 95,967	0,001*
СД 2 типа	2,332; 1,537 – 3,540	< 0,001*	1,170; 1,042 – 2,310	0,041*
Ожирение	1,628; 1,075 – 2,467	0,021*	1,471; 1,165 – 2,802	0,034*
АГ	1,713; 1,157 – 2,537	0,007*	1,885; 1,185 – 3,105	0,013*
ИБС	2,198; 1,495 – 3,232	< 0,001*	3,701; 2,675 – 7,265	< 0,001*

Примечание: *p<0,05

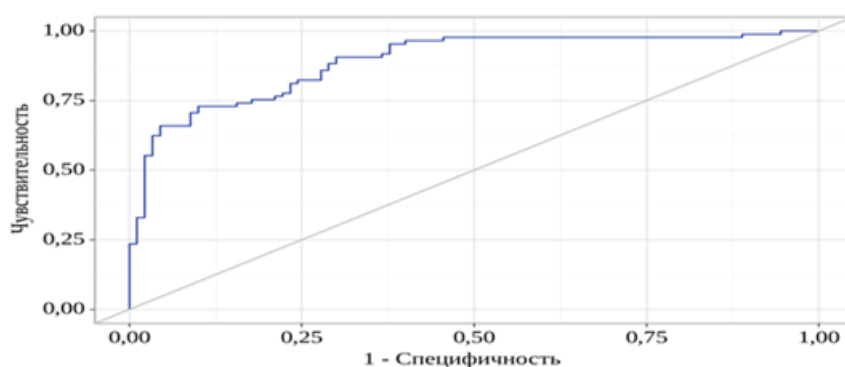


Рис.1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя неблагоприятного исхода от значения логистической функции P

Fig.1. 1. ROC is a curve that characterizes the dependence of the probability of an unfavorable outcome indicator on the value of the logistic function P

пациентов с COVID-19 увеличивался при увеличении возраста на 1 год в 1,1 раза, у пациентов мужского пола в 1,1 раза, при наличии ДН2 в 5,9 раза, ДН3 в 17,4 раза, СД 2 типа в 1,1 раза, ожирения в 1,4 раза, АГ в 1,8 раза, ИБС в 3,7 раза. Выявление наличия данных предикторов для конкретного пациента на этапе госпитализации пациента с COVID-19 является легко доступным.

Заключение. Полученная прогностическая модель оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 обладает хорошими прогностическими способностями, ее чувствительность и специфичность составили 76,5% и 77,8%, соответственно. Полученная модель может способствовать оптимизации прогнозирования исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020; 26 (1): 39. DOI: 10.3390/molecules26010039
2. Башкина О.А., Вязовая И.В., Сергиенко Д.Ф. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19: клинический случай // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 9. – С.104-107. [Bashkina OA, Vyazovaya IV, Sergienko DF. Detskij mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom, associirovannyj s COVID-19: klinicheskij sluchaj [Pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with covid-19: a clinical case]. *Farmateka* [Farmateka]. 2022; 29 (9): 104-107. (In Russ.]. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.9.104-107
3. Канорский С.Г. COVID-19 и сердце: прямое и косвенное влияние // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 1. – С.16-31. [Kanorskij SG. COVID-19 i serdce: pryamoe i kosvennoe vliyanie [COVID-19 and the heart: direct and indirect impact].

- Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2021; 28 (1): 16-31. (In Russ.)). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1
4. Tretter F, McIntyre-Mills JJ, Smith GR. Toward a big picture of COVID-19. *Pharmacol Res Perspect*. 2022; 10 (5):e00996. DOI: 10.1002/prp2.996
 5. Кузовлев А.Н., Ермохина Л.В., Мельникова Н.С., и др. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С.6-17. [Kuzovlev AN, Ermohina LV, Mel'nikova NS, et al. Nomogramma dlya prognozirovaniya gospital'noj letal'nosti u pacientov s COVID-19, nahodivshih'sya v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii [Nomogram for Predicting Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit.]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION]*. 2021; 28 (1): 16-31. (In Russ.)). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17
 6. Цветков В.В., Токин И.И., Лиознов Д.А., и др. Прогнозирование длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19 // Медицинский совет. – 2020. – Т. 17. – С. 82–90. [Cvetkov VV, Tokin II, Lioznov DA, et al. Prognozirovaniye dlitel'nosti stacionarnogo lecheniya pacientov s COVID-19 [Predicting the duration of inpatient treatment for COVID-19 patients]. *Medicinskij sovet [Medical council]*. 2021; 28 (1): 16-31. (In Russ.)). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-82-90
 7. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 3. – С. 25-36. [Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Iskhody u bol'nyh s tyazhelym techeniem COVID19, gospitalizirovannyh dlya respiratornoj podderzhki v otdeleniya reanimacii i intensivnoj terapii [Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units]. *Klin farmakologiya i terapiya [Clinical pharmacology and therapy]*. 2021; 28 (1): 16-31. (In Russ.)). DOI: 10.32756/0869-5490- 2020-3-25-36
 8. Anghel L, Tudurachi BS, Leonte A, et al. The Challenge of High Coronary Thrombotic Events in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and COVID-19. *J Clin Med*. 2022; 11 (21): 6542. DOI: 10.3390/jcm11216542
 9. Shang W, Dong J, Ren Y, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 92 (10): 2188-2192. DOI: 10.1002/jmv.26031
 10. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J ClinEndocrinolMetab*. 2020; 105(8): dgaa346. DOI: 10.1210/clinem/dgaa346
 11. Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С., и др. Сравнительный клинко-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №3. – С. 134. [Stulova MV, Kudryasheva IA, Polunina OS, et al. Sravnitel'nyj kliniko-laboratornyj analiz COVID-19 associirovannoj pnevmonii s vnebol'nichnoj pnevmoniej bakterial'noj etiologii [Comparative clinical and laboratory analysis of covid-19 associated pneumonia with community-acquired pneumonia, bacterial etiology]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2021; 28 (1): 16-31. (In Russ.)).
 12. 1Сокологорский С.В., Овечкин А.М., Хапов И.В., и др. Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор) // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, №1. – С. 31–38. [Sokologorskij SV, Ovechkin AM, Napov IV, et al. Faktory riska i metody prognozirovaniya klinicheskogo iskhoda COVID-19 (obzor) [Risk Factors of Severe Disease and Methods for Clinical Outcome Prediction in Patients with COVID-19 (Review)]. *Obshchaya reanimatologiya [General reanimatology]*. 2021; 28 (1): 16-31. (In Russ.)). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-31-38
 13. Хайруллина Г.Р., Шукруллоев Н.Р., Дружкова Е.Б., и др. Беременность и COVID-19. Перинатальные исходы // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 6. – С.109–116. [Hajrullina GR, Shukrulloev NR, Druzhkova EB, et al. Beremennost' i COVID-19. Perinatal'nye iskhody [Pregnancy and COVID-19. perinatal outcomes]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]*. 2022; 15 (6): 109-116. (In Russ.)). DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(6).109-116
 14. Liang W, Liang H, Ou L, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA InternMed*. 2020;180 (8): 1081-1089. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033
 15. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med*. 2020; 144 (12): 1465-1474. DOI: 10.5858/arpa.2020-0471-SA
 16. Хромушин В.А., Грачев Р.В., Борисова О.Н., и др. Анализ смертности населения Тульской области при хронической ишемической болезни сердца с COVID-19 в 2020-2021 годах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2022. – Т. 16, № 1. С. 49-54. [Hromushin VA, Grachev RV, Borisova ON, et al. Analiz smertnosti naseleniya Tul'skoj oblasti pri hronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca s COVID-19 v 2020-2021 godah [Analysis of mortality of the population of the tula region at chronic coronary heart disease with COVID-19 in 2020-2021]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie [JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES, eEdition]*. 2021; 28 (1): 16-31. (In Russ.)). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-1-1-7
 17. Yang TC, Emily Choi SW, Sun F. COVID-19 cases in US counties: roles of racial/ethnic density and residential segregation. *EthnHealth*. 2021; 26 (1): 11-21. DOI: 10.1080/13557858.2020.1830036
 18. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (26): 2534-2543. DOI: 10.1056/NEJMsa2011686

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН – ПАЦИЕНТОК АМБУЛАТОРНОГО ПРИЕМА ЛИПИДОЛОГА

КИМ ЗУЛЬФИЯ ФАРИТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4240-3329, канд.мед.наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия; заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, Россия; главный внештатный кардиолог МЗ РТ, e-mail: profz@yandex.ru

ГАЛЯВИЧ АЛЬБЕРТ САРВАРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4510-6197, докт.мед.наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия; главный внештатный кардиолог МЗ РФ в ПФО, e-mail: agalyavich@mail.ru

САДЫКОВА ДИНАРА ИЛЬГИЗАРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6662-3548, докт.мед.наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, врач детский кардиолог, главный внештатный специалист детский кардиолог МЗ РФ в ПФО и РТ, e-mail: sadykovadi@mail.ru

НУРИЕВА ЛУИЗА МАНСУРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1762-9492, врач-кардиолог кардиологического отделения №1 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г.Казани, Россия, e-mail: nurievaluiza@list.ru

Реферат. Введение. Нарушения липидного обмена – один из наиболее важных факторов, вносящих существенный вклад в вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, смерти от ишемической болезни сердца и смертности населения. **Цель.** Выявить особенности анамнестических, клинических и лабораторных показателей у женщин – пациенток липидного кабинета и определить частоту выявления у них семейной гиперхолестеринемии. **Материалы и методы** исследования. В исследование было включено 777 женщин – пациенток амбулаторного приема врача липидного кабинета. Обследование пациенток с дислипидемией включало осмотр врача-кардиолога-липидолога (с расчетом риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, вероятности семейной гиперхолестеринемии по британской шкале S.Broom и критериям голландских липидных клиник DLCN). **Результаты и их обсуждение.** Общая численность группы 777 пациенток (63% от общего количества пациентов липидного кабинета); 19-90 лет, средний возраст 58,49±9,48. Средний уровень общего холестерина составил 7,74±1,98 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности 4,84±1,4 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности 1,46±0,44 ммоль/л, триглицеридов 1,61±1,42 ммоль/л. У 23% пациенток нарушения липидного обмена носят характер вторичных. Атеросклероз брахиоцефальных артерий диагностирован у 68,4% пациенток, гипертоническая болезнь встречается у 41,4%. У 15,1% пациенток диагностировано сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротической природы. **Выводы.** Наиболее значимыми для развития сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического происхождения у женщин с нарушениями липидного обмена оказались индекс массы тела, отягощенный семейный анамнез, длительность менопаузы и уровень физической активности. Курение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, внешние признаки дислипидемии с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием не ассоциированы.

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, дислипидемия, семейная гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз.

Для ссылки: Ким З.Ф., Галявич А.С., Садыкова Д. И., Нуриева Л.М. Клинико-лабораторные характеристики женщин – пациенток амбулаторного приема липидолога // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.27-36. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).27-36.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF FEMALE PATIENTS OF OUTPATIENT LIPIDOLOGIST

KIM ZULFIYA F., ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; C. Med. Sci., Deputy Head physician on medical affairs of City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia; Chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan; associate professor of the Department of internal medicine No 2 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: profz@yandex.ru

GALYVICH ALBERT S., ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; Chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Volga Federal District, e-mail: agalyavich@mail.ru

SADYKOVA DINARA I., ORCID ID: 0000-0002-6662-3548, D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of hospital pediatrics of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; pediatric cardiologist; chief freelance pediatric specialist cardiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Volga Federal District and RT, e-mail: sadykovadi@mail.ru

NURIEVA LUIZA M., ORCID ID: 0000-0002-1762-9492; cardiologist of the cardiology department No. 1 of City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia, e-mail: nurievaluiza@list.ru

Abstract. Introduction. Lipid metabolism disorders are one of the most important factors contributing significantly to the probability of developing cardiovascular diseases, death from coronary heart disease and mortality of the population. **Aim.** To identify the features of anamnestic, clinical and laboratory parameters in female patients of the lipid cabinet and to determine the frequency of detection of familial hypercholesterolemia in them. **Material and methods.** The study included 777 female patients of the outpatient appointment of a doctor of the lipid cabinet. The examination of patients with dyslipidemia included an examination by a cardiologist-lipidologist (with the calculation of the risk of cardiovascular complications on the Systemic COronary Risk Evaluation scale, the probability of familial hypercholesterolemia on the British Simon Broom scale and the criteria of the Dutch lipid clinics). **Results and discussion.** The total number of 777 patients were 63% of the total number of patients in the lipid cabinet; aged 19-90 years old, average age 58.49±9.48. The average level of total cholesterol was 7.74±1.98 mmol/l, low-density lipoprotein cholesterol 4.84±1.4 mmol/l, high-density lipoprotein cholesterol 1.46±0.44 mmol/l, triglycerides 1.61±1.42 mmol/l, non-high-density lipoprotein cholesterol 6.32±1.97 mmol/l. In 23% of patients, lipid metabolism disorders are secondary. Atherosclerosis

of brachiocephalic arteries was diagnosed in 68.4% of patients, hypertension was in 41.4%. 15.1% of patients were diagnosed with atherosclerotic cardiovascular disease. **Conclusions.** The most significant for the development of atherosclerotic cardiovascular disease in women with lipid metabolism disorders were body mass index, burdened family history, duration of menopause and level of physical activity. Smoking, diabetes mellitus, hypertension, external signs of dyslipidemia were not associated with atherosclerotic cardiovascular diseases.

Keywords: lipid metabolism disorders, dyslipidemia, familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, atherosclerosis.

For reference: Kim ZF, Galyavich AS, Sadykova DI, Nurieva LM. Clinical and laboratory characteristics of female patients of outpatient lipidologist. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 27-36.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).27-36.

Актуальность. Нарушения липидного обмена – один из наиболее важных факторов, вносящих существенный вклад в вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности населения. Распространенность нарушений липидного обмена в России, по данным ЭССЕ РФ, высока: так, гиперхолестеринемия (ГХС) диагностирована у 58,4% пациентов, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — у 59,7%, сниженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — у 19,5% [1]. Для своевременной диагностики и коррекции сложных, в том числе наследуемых, вариантов нарушений липидного обмена, с 2014 года начато создание липидных кабинетов или липидных центров. По данным наших коллег, 61,5% пациентов липидных клиник составляют женщины [2].

Цель: выявить особенности анамнестических, клинических и лабораторных показателей у женщин – пациенток липидного кабинета и определить частоту выявления у них семейной гиперхолестеринемии (СГХ).

Материалы и методы. В исследование было включено 777 женщин – пациенток амбулаторного приема врача липидного кабинета.

Показания к направлению в Центр Липидологии для взрослых (ЦЛВ): семейная история внезапной сердечной смерти или раннего ССЗ, индивидуальное ранее ССЗ, выраженные (общий холестерин (ОХС) более 7,5 ммоль/л, ХС-ЛПНП более 4,9 ммоль/л) или рефрактерные к лечению нарушения липидного обмена.

Обследование пациенток с дислипидемией включало осмотр врача-кардиолога-липидолога (с расчетом риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE, вероятности семейной гиперхолестеринемии (СГХ) по британской шкале S.Broom и критериям голландских липидных клиник Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [3]). Из числа факторов риска при расспросе пациентов учитывали наличие наследственной отягощенности по ишемической болезни сердца (ИБС) и/или острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК), курение с расчетом индекса «пачко-лет», употребление алкоголя (редко, мало, умеренно (≤ 84 г этанола в неделю) и много (≥ 84 г этанола в неделю), уровень физической нагрузки (низкая – ниже 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной аэробной физической нагрузки в неделю) [4].

Также оценивали наличие внешних признаков гиперхолестеринемии (туберозные или эруптивные

ксантомы – кисти, локтевые суставы, коленные суставы, ахиллово сухожилие; периорбитальные ксантелазмы, липоидные дуги роговицы). Всем пациентам проводили биохимический анализ крови, оценку тиреоидного статуса, гликозилированного гемоглобина, экстракраниальное дуплексное сканирование (ЭКДС), по показаниям – эхокардиографию. Коррекцию дислипидемии проводили согласно действующим клиническим рекомендациям [5, 6].

Исследование проведено в рамках реализации проекта «Раннее выявление семейной гиперхолестеринемии у пациентов трудоспособного возраста и членов их семей с целью снижения смертности от болезней системы кровообращения». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета №2 от 9 декабря 2019 года.

Образцы биоматериала 218 пациенток с фенотипом наследуемой дислипидемии исследованы методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing (NGS)) для выявления носительства изоформ гена APOE, а также генов, ассоциированных с СГХ (LDLR, LDLRAP1, APOB, PCSK9) [7]. Исследование проведено в лаборатории ИФМИБ КФУ. Биоинформатический анализ данных проводился в лаборатории Health in Code, Испания. Генетические варианты описаны согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society (HGVS) [8], при интерпретации результатов использовали данные базы ClinVar [9].

Для статистической обработки данных исследования использовали методы описательной статистики. При непараметрическом распределении данные были выражены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 – 25% квартиль, Q3 – 75% квартиль. Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При проведении статистической обработки полученных данных использовали непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных групп по одному количественному признаку, при сравнении качественных данных применяли χ^2 и точный критерий Фишера, отношения шансов и относительный риск). За критерий значимости была взята $p < 0,05$. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании

определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО «Статтех», Россия).

Результаты и обсуждение. Общая численность группы 777 пациенток (63% от общего количества

пациентов липидного кабинета); 19-90 лет, средний возраст $58,49 \pm 9,48$. Средний уровень общего холестерина составил $7,74 \pm 1,98$ ммоль/л, ХС-ЛП-НП $4,84 \pm 1,4$ ммоль/л, ХС-ЛПВП $1,46 \pm 0,44$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) $1,61 \pm 1,42$ ммоль/л, ХС-нелПВП $6,32 \pm 1,97$ ммоль/л. Клинические характеристики и данные анамнеза пациенток представлены в таблице 1.

Клинико-anamnestические характеристики пациенток

Таблица 1

Table 1

Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатели	Количество (Абс.)	%	95% ДИ
Клинические данные			
ГБ	322	41,4	38,0 – 45,0
ИБС			
В т.ч. ОИМ в анамнезе	96	12,4	10,1 – 14,9
Стентирование коронарных артерий	35	4,5	3,2 – 6,2
КШ	21	2,7	1,7 – 4,1
	11	1,4	0,7 – 2,5
ОНМК	21	2,7	1,7 – 4,1
АС БЦА	530	68,4	65,0 – 71,6
СД	70	9,0	7,1 – 11,2
Гипотиреоз	68	8,8	6,9 – 11,0
Заболевания ЖКТ	16	2,1	1,2 – 3,3
Онкопатология	15	1,9	1,1 – 3,2
Аутоиммунные заболевания	9	1,2	0,5 – 2,2
Семейный анамнез			
ИБС	256	33,1	29,8 – 36,5
ОНМК	191	24,6	21,6 – 27,8
Внешние проявления ДЛП			
Ксантомы	12	1,5	0,8 – 2,7
Ксантелазмы	29	3,7	2,5 – 5,3
Липоидные дуги	150	19,3	16,6 – 22,3
Факторы риска ССЗ			
ИМТ			
Норма	300	38,6	35,2 – 42,1
Избыточная масса тела	356	45,8	42,3 – 49,4
Ожирение I степени	95	12,2	10,0 – 14,7
Ожирение II степени	22	2,8	1,8 – 4,3
Ожирение III степени	4	0,5	0,1 – 1,3
Употребление алкоголя			
Нет/никогда	377	48,7	45,1 – 52,3
Да	397	51,3	47,7 – 54,9
Курение			
Нет	717	92,3	90,2 – 94,1
Курит/курил	60	7,7	5,9 – 9,8
Физическая активность			
Низкая	144	18,5	15,9 – 21,4
Умеренная	562	72,4	69,1 – 75,5
Высокая	68	8,8	6,9 – 11,0
Репродуктивная функция			
Менопауза	535	68,9	65,5 – 72,1
Менструирует	242	31,1	27,9 – 34,5

У 15,1% пациенток диагностировано сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротической природы (ИБС и атеротромботический мозговой инсульт), у большей половины – атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА). Из наиболее значимых для прогноза и формирования вторичной дислипидемии сопутствующих заболеваний мы выделили сахарный диабет (СД), гипотиреоз, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), онкопатологию с химиотерапией, а также аутоиммунные заболевания (с приемом иммуносупрессоров). На наличие перечисленных заболеваний указали 23% пациенток.

У 57,7% женщин семейный анамнез отягощен ранними сердечно-сосудистыми заболеваниями у родственников первой линии родства. Внешние признаки длительной дислипидемии выявлены у

24,5% пациенток, наиболее часто (19,3%) – липоидные дуги роговиц. Масса тела большинства пациенток (61,4%) превышала нормальные показатели, в 15,5% случаев – достигающей степени ожирения. Употребление различных объемов алкоголя подтвердили 51,3%, курение в настоящее время или в анамнезе – 7,7% пациенток (средний индекс пачко-лет $9,68 \pm 7,23$). Подавляющее большинство пациенток охарактеризовало свою ежедневную физическую активность как умеренную. В качестве дополнительного, значимого фактора риска развития ССЗ мы выделили наступление менопаузы, на которое указало 68,9% женщин (средняя продолжительность менопаузы составила $12,57 \pm 7,31$ лет).

Нами была проведена оценка вероятной связи выявления атеросклероза БЦА с факторами риска ССЗ у пациенток исследуемой группы (табл.2).

Анализ выявления АС БЦА и факторов риска ССЗ у пациенток исследуемой группы

Таблица 2

Analysis of the detection of AS BCA and CVD risk factors in patients of the study group

Table 2

Показатель	АС БЦА		p
	Отсутствие АС БЦА	Наличие АС БЦА	
Возраст, г (M ± SD, 95% ДИ)	49 ± 13 (47 – 50)	60 ± 10 (59 – 61)	< 0,001*
Показатели липидного профиля Me (Q1 – Q3): ОХ	8 (7-9)	8 (7-9)	0,265
ХС-ЛПНП	5 (4-6)	5 (4-6)	0,897
Триглицериды	1 (1-2)	1 (1-2)	0,192
ХС-ЛПВП	1 (1-2)	1 (1-2)	0,230
ХС-нЛВП	6 (5-7)	6 (5-7)	0,166
ИМТ: Норма Избыточная масса тела Ожирение I степени Ожирение II степени Ожирение III степени	129 (52,7%) 85 (34,7%) 25 (10,2%) 5 (2,0%) 1 (0,4%)	170 (32,1%) 271 (51,1%) 69 (13,0%) 17 (3,2%) 3 (0,6%)	< 0,001*
ГБ	69 (28,2%)	252 (47,5%)	< 0,001*
СД	10 (4,1%)	60 (11,3%)	0,001*
Гипотиреоз	24 (9,8%)	44 (8,3%)	0,494
ИБС в семейном анамнезе	79 (32,2%)	176 (33,4%)	0,751
ОНМК в семейном анамнезе	65 (26,5%)	126 (23,8%)	0,408
Ксантомы	3 (1,2%)	9 (1,7%)	0,762
Ксантелазмы	5 (2,0%)	24 (4,5%)	0,090
Липоидные дуги	15 (6,1%)	134 (25,3%)	< 0,001*
Употребление алкоголя	136 (56,2%)	259 (48,9%)	0,059
Курение	12 (4,9%)	47 (8,9%)	0,053
Физическая активность:			
Низкая	40 (16,3%)	104 (19,6%)	0,273
Умеренная	168 (68,6%)	393 (74,3%)	0,097
Высокая	34 (13,9%)	33 (6,2%)	< 0,001*
Менопауза	107 (43,7%)	426 (80,4%)	< 0,001*

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

АС БЦА чаще диагностирован у пациенток с избыточной массой тела и ожирением (p < 0,001), у пациенток с гипертонической болезнью (p < 0,001),

отношение шансов АС в группе ГБ = 2,312, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,668 – 3,205). Частота выявления АС БЦА в

группе пациенток с СД и без него достоверно различалась ($p = 0,001$); ОШ = 3,000, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,508 – 5,966). Доля пациенток с АС БЦА с эутиреозом или гипотиреозом статистически не различались ($p = 0,494$), при гипотиреозе (вторичный вариант дислипидемии) АС БЦА диагностирован реже в 1,2 раза, однако, без достижения статистической достоверности (ОШ = 0,834; 95% ДИ: 0,495 – 1,405). Также не было выявлено статистически значимых различий по диагностике АС БЦА в группах пациенток с отягощенным семейным анамнезом (ИБС или ОНМК) или без него ($p = 0,751$ и $p = 0,408$ соответственно); не достигнуто статистической достоверности и в различии шансов АС БЦА: при наличии в сем анамнезе ИБС шансы АС БЦА были выше в 1,054 раза (95% ДИ: 0,763 – 1,456), при наличии в анамнезе ОНМК шансы в группе АС были ниже в 1,158 раза, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,864; 95% ДИ: 0,610 – 1,222).

Внешние признаки длительной дислипидемии (ксантомы и ксантелазмы) встречались одинаково часто в группе пациенток с АС БЦА и без него ($p > 0,05$). Увеличение шансов АС БЦА статистически

недостоверно (ксантомы - в 1,393 раза (95% ДИ: 0,374 – 5,193), ксантелазмы – в 2,277 раза (95% ДИ: 0,858 – 6,040). Согласно полученным данным, были выявлены статистически значимые различия обеих групп в частоте диагностики липоидных дуг роговицы ($p < 0,001$), ОШ=5,189 раза (95% ДИ: 2,970 – 9,064).

При анализе распространенности факторов риска в группах пациенток с АС БЦА и без него статистически значимыми оказались курение (в анамнезе, не в настоящее время, причем не зависимо от количества пачко-лет, $p = 0,040$) и уровень физической активности ($p < 0,001$). Так, были выявлены существенные различия в доле пациенток, куривших ранее, с АС БЦА и без него; шансы АС были выше среди куривших ранее в 2,223 раза (95% ДИ: 1,019 – 4,849). Высокий уровень физической активности уменьшают вероятность АС БЦА в 2,427 раза (ОШ = 0,412; 95% ДИ: 0,249 – 0,683). АС БЦА достоверно чаще диагностирован у пациенток в менопаузе ($p < 0,001$), шансы АС БЦА увеличиваются в 5,283 раза (ОШ = 0,189; 95% ДИ: 0,136 – 0,264). При увеличении длительности менопаузы на 1 год шансы АС БЦА увеличивались в 1,037 раза.

Таблица 3

Взаимосвязь длительности менопаузы с вероятностью возникновения АС БЦА

Table 3

The relationship of the duration of menopause with the probability of occurrence of AS BCA

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
длительность менопаузы, годы	1,008; 0,990 – 1,025	0,395	1,037; 1,005 – 1,069	0,021*

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

Согласно представленной таблице (табл.3), группы пациенток с АС БЦА и без него статистически значимо различались по возрасту ($p < 0,001$) и индекс массы тела (ИМТ) ($p < 0,001$). Группы не различались по уровню ОХ ($p = 0,265$), ХС-ЛПНП ($p = 0,897$), триглицеридов ($p = 0,192$), ХС-ЛПВП ($p = 0,230$), ХСВ-неЛПВП ($p = 0,166$), то есть взаимосвязи между АС БЦА и показателями липидного спектра в данной группе пациенток не выявлено.

Диагноз гипертоническая болезнь (ГБ) установлен 28,2% пациенток без АС БЦА и у 47,5% пациенток с АС БЦА, $p < 0,001$. Учитывая такие различия, мы проанализировали взаимосвязь ГБ от других известных нам параметров – модифицируемых факторов риска развития ГБ. Результаты представлены в таблице 4.

Ожидаемо, ГБ встречается чаще в группе пациенток с избыточной массой тела или ожирением (71,7% против 54,06%, $p < 0,001$). Статистически значимых различий в доле курящих или куривших ранее пациенток среди тех, кто страдает ГБ и нет, не выявлено. Т.о. курение не оказалось значимым фактором риска ГБ. Низкая физическая активность достоверно чаще отмечалась в группе пациенток с ГБ (24,53% против 14,28%, $p < 0,001$),

что увеличивало шансы ГБ в 1,951 раза (95% ДИ: 1,354 – 2,811). Соответственно, на высокую физическую активность указали 3,42% пациенток, страдающих ГБ и 12,52% пациенток с нормотонией ($p < 0,001$). Высокая физическая активность в повседневной жизни снижала в 4,049 раза шансы диагностики ГБ (ОШ = 0,247; 95% ДИ: 0,127 – 0,479).

На наличие ССЗ атеросклеротического происхождения (ИБС и ОНМК по атеротромботическому типу) указали 117 пациенток (15,06%), тогда как клинически значимого атеросклероза не диагностировано у 660 (84,94%, $p < 0,001$). Достоверны различия среднего возраста обеих групп пациенток: 63 (Q1 – Q3: 57 – 70) и 57 (Q1 – Q3: 48 – 64) соответственно, $p < 0,001$. Пациентки с ССЗ старше, больше весят (пациенток с повышенной массой тела в группе с ССЗ 75%, тогда как в группе без ССЗ – 59,5%, $p = 0,006$; средний ИМТ 28 (Q1 – Q3: 25-30) против 26 кг/м² (Q1 – Q3: 23-28), $p < 0,001$) - табл. 5.

При сопоставлении уровней ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, ХС-неЛПВП у пациенток с ССЗ и без них достоверных различий выявлено не было (табл.5). Возможно, это связано с тем, что у всех пациенток дислипидемия.

Анализ частоты выявления ГБ и значимых модифицируемых факторов риска

Table 4

Analysis of the frequency of detection of hypertension and significant modifiable risk factor

Показатель	Нет ГБ (n=455)	ГБ (n=322)	p
ИМТ:			
Норма	209 (69,7%)	91 (30,3%)	< 0,001* rнорма – избыточная масса тела = 0,002 rнорма – ожирение I ст < 0,001 rнорма – ожирение II ст = 0,002 rнорма – ожирение III ст < 0,001
Избыточная масса тела	197 (55,3%)	159 (44,7%)	
Ожирение I степени	40 (42,1%)	55 (57,9%)	
Ожирение II степени	7 (31,8%)	15 (68,2%)	
Ожирение III степени	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Курение	34 (7,5%)	26 (8,1%)	0,757
Физическая активность:			
низкая	65 (14,3%)	79 (24,5%)	< 0,001*
умеренная	332 (73,0%)	230 (71,7%)	0,686
высокая	57 (12,5%)	11 (3,4%)	< 0,001*

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

Таблица 5

Анализ показателя зависимости СС3 атеросклеротического генеза, факторов риска и сопутствующих заболеваний

Table 5

Analysis of the indicator of dependence of CVD of atherosclerotic genesis, risk factors and concomitant diseases

Показатель	СС3 атеросклеротического генеза		p
	нет СС3 (n=660)	СС3 (n=117)	
Возраст, г (M ± SD, 95% ДИ)	63 (Q1 – Q3: 57 – 70)	57 (Q1 – Q3: 48 – 64)	< 0,001*
Показатели липидного профиля Me (Q1 – Q3): ОХ, ммоль/л	8 (7 – 9)	8 (6 – 9)	0,540
ХС-ЛПНП, ммоль/л	5 (4 – 6)	5 (3 – 6)	0,135
ТГ, ммоль/л	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,311
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0,197
ХС-нЛПВП, ммоль/л	6 (5 – 7)	6 (5 – 7)	0,678
ИМТ:			
Норма	276 (40,5%)	24 (25,0%)	0,006*
Избыточная масса тела	309 (45,4%)	47 (49,0%)	
Ожирение I степени	74 (10,9%)	21 (21,9%)	
Ожирение II степени	19 (2,8%)	3 (3,1%)	
Ожирение III степени	3 (0,4%)	1 (1,0%)	
ГБ	275 (40,4%)	47 (49,0%)	0,110
СД	56 (8,2%)	14 (14,6%)	0,042*
Гипотиреоз	63 (9,3%)	5 (5,2%)	0,189
ИБС в семейном анамнезе	213 (31,4%)	43 (44,8%)	0,009*
ОНМК в семейном анамнезе	162 (23,8%)	29 (30,2%)	0,171
Ксантомы	9 (1,3%)	3 (3,1%)	0,180
Ксантелазмы	26 (3,8%)	3 (3,1%)	0,737
Липоидные дуги	130 (19,1%)	20 (20,8%)	0,685
Употребление алкоголя	358 (52,8%)	39 (40,6%)	0,025*
Курение	54 (7,9%)	6 (6,2%)	0,564
Физическая активность:			
низкая	126 (18,5%)	18 (18,8%)	0,953
умеренная	485 (71,3%)	77 (80,2%)	0,068
высокая	67 (9,8%)	1 (1,0%)	0,004*
Менопауза	451 (66,2%)	84 (87,5%)	< 0,001*

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

ГБ встречается примерно одинаково часто как среди пациенток с ССЗ (40,17%), так и без ССЗ (41,67%), группы достоверно не различаются. Наиболее значимыми оказались различия в доле пациенток с СД: 8,49% без ССЗ и 11,97% с ССЗ ($p = 0,042$). Шансы СД и ССЗ выше в 1,905 раза, по сравнению с группой без ССЗ, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,016 – 3,575). Доля пациенток с патологией щитовидной железы, онкопатологией, аутоиммунными заболеваниями и заболеваниями ЖКТ с ССЗ и без ССЗ достоверно не различались (табл.5).

Семейный анамнез отягощен по ИБС у 32,27% пациенток без ССЗ и 36,75% с ССЗ ($p = 0,009$). Шансы ССЗ у пациенток с ИБС в семейном анамнезе были выше в 1,771 раза (95% ДИ: 1,148 – 2,733). По доле пациенток с ОНМК в семейном анамнезе обе группы достоверно не различались ($p = 0,171$). Внешние признаки дислипидемии (ксантомы, ксантелазмы, липоидные дуги роговицы) встречались одинаково часто среди пациенток с ССЗ и без ССЗ; достоверных различий между обеими группами выявлено не было (табл.5). Возможно, это связано с тем, что все пациентки были с изначально повышенным уровнем показателей липидного спектра.

Согласно таблице 5, выявлены статистически достоверные различия в доле пациенток с менопаузой среди тех, у кого зарегистрировано ССЗ (71,79%) и без ССЗ (68,33%) ($p < 0,001$). Шансы ССЗ в группе менструирующих женщин были ниже в 3,570 раза (ОШ = 0,280; 95% ДИ: 0,150 – 0,524). Также были выявлены статистически значимые

различия в длительности менопаузы (годы) в обеих группах пациенток ($p < 0,001$).

Из поведенческих факторов риска ССЗ статистически значимые различия выявлены среди пациенток, употребляющих алкоголь ($p = 0,025$), и пациенток с высокой физической активностью в обычной жизни ($p = 0,004$). Так, на употребление алкоголя (от одного раза в неделю до редкого употребления) указали 33,33% пациенток с ССЗ и 54,2% без ССЗ. В нашем исследовании употребление алкоголя встречалось в группе ССЗ в 1,635 раз реже (по сравнению с группой женщин без ССЗ), различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,612; 95% ДИ: 0,396 – 0,944). Высокая повседневная физическая активность в группе ССЗ была ниже в 10,366 раза, по сравнению с группой без ССЗ (ОШ = 0,096; 95% ДИ: 0,013 – 0,703). По курению табака, независимо от индекса пачко-лет, обе группы пациенток не различались (табл.5).

Для определения вероятности ССЗ атеросклеротического происхождения нами была разработана прогностическая модель (табл.6). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

При увеличении ИМТ на 1 кг/м² шансы ССЗ увеличивались в 1,064 раза. При наличии в семейном анамнезе ИБС шансы ССЗ увеличивались в 2,580 раза, при наличии ОНМК - в 1,768 раза. Увеличение длительности менопаузы на 1 год увеличивало шансы ССЗ в 1,070 раза. Умеренная физическая активность увеличивала шансы ССЗ в 1,958 раза.

Таблица 6

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ССЗ атеросклеротического происхождения

Table 6

Analysis of the indicator of dependence of CVD of atherosclerotic genesis, risk factors and concomitant diseases

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ИМТ	1,085; 1,034 – 1,138	0,001*	1,064; 1,009 – 1,122	0,022*
Семейный анамнез - ИБС	1,773; 1,148 – 2,735	0,010*	2,580; 1,603 – 4,150	< 0,001*
Семейный анамнез - ОНМК	1,397; 0,872 – 2,237	0,164	1,768; 1,068 – 2,924	0,026*
Длительность менопаузы, годы	1,064; 1,039 – 1,090	< 0,001*	1,070; 1,043 – 1,099	< 0,001*
Физическая активность: умеренная	1,633; 0,962 – 2,773	0,069	1,958; 1,122 – 3,414	0,018*

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

При оценке зависимости вероятности ССЗ от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была проведена оценка специфичности и чувствительности модели. Площадь под ROC-кривой составила $0,716 \pm 0,031$ с 95% ДИ: 0,655 – 0,776. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 61,5% и 73,2%, соответственно.

Различные мутации в гене АРОЕ были обнаружены у 74 пациенток, в том числе у 62 (83,78%) - увеличивающие риск развития сердечно-сосуди-

стых заболеваний, у 16 (21,62%) - снижающие его, и 1 не описанный ранее вариант.

Фенотип определенной СГХ (больше 8 баллов по DLCN) выявлен у 48 пациенток, вероятной (6-8 баллов) – у 71 пациентки, возможной (3-5 баллов) – у 259 пациенток; меньшее количество баллов (1-2 балла) – у 135 пациенток, 0 баллов - у 264 пациенток.

По результатам генетического тестирования носительство СГХ верифицировано у 53 пациенток, в том числе у 4 пациенток с СД и 5 – с гипотиреозом. Наиболее важные клинические, лабораторные и анамнестические характеристики женщин-носи-

тельниц патогенной мутации, ассоциированной с СГХ, представлены в таблице 7. Обращает на себя внимание возможно более «агрессивное» течение атеросклероза у пациенток с СГХ, ассоциированной с мутацией в LDLR – тенденция к большей частоте АС БЦА, острого инфаркта миокарда и коронарного шунтирования. Интересно, что из внешних

признаков дислипидемий (ДЛП) наиболее часто выявлены липоидные дуги, ксантомы и ксантелазмы у носителей других вариантов мутаций не выявлены вовсе. Возможно, это связано с небольшой численностью выборки и различия в клинических и лабораторных показателях носителей разных мутаций требуют дальнейшего изучения.

Таблица 7

Характеристики пациенток - носителей мутаций генов, ассоциированных с СГХ

Table 7

Characteristics of patients with familial hypercholesterolemia

Показатель	LDLR	APOB	PCSK9
Количество пациенток	37 (69,81%)	14 (26,42%)	2 (3,77%)
Средний возраст, лет	49,01±13,53	53,088±10,93	39,23±18,47
ОХ, ммоль/л	9,98±2,72	9,34±2,31	8,90±0,85
ТГ, ммоль/л	1,28±0,47	1,33±0,73	1,13±0,38
ХС-ЛПНП, ммоль/л	6,47±1,65	6,35±1,83	5,73±0,32
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,45±0,35	1,58±0,55	1,63±0,33
ХС-нЛПВП, ммоль/л	8,54±2,63	7,76±2,13	7,27±1,17
Атеросклероз БЦА	25 (67,57%)	9 (64,29%)	1 (50%)
ИБС, в т.ч.			
ОИМ в анамнезе	5 (13,51%)	1 (7,14%)	0
Стентирование	1 (2,7%)	0	0
КШ	4 (10,81%)	1 (7,14%)	0
ОНМК	1 (2,70%)	0	0
Семейный анамнез:			
ИБС	25 (67,57%)	9 (64,29%)	1 (50%)
ОНМК	8 (21,62%)	6 (42,86%)	1 (50%)
Внешние признаки:			
Ксантомы	2 (5,41%)	0	0
Ксантелазмы	1 (2,7%)	0	0
Липоидные дуги	5 (13,5%)	3 (21,43%)	0
Менопауза	19 (51,35%)	8 (57,14%)	0
СД	4	0	0
Гипотиреоз	1	4	0

Обсуждение. Доля пациенток в общем количестве пациентов липидного центра оказалась сопоставимой с литературными данными [2]. Вторичные варианты ДЛП в нашей группе пациенток диагностированы реже, чем в популяции пациентов обоих полов липидных центров наших коллег (23% против 57,4%) [2]. При наличии СД у пациенток увеличивался риск развития АС БЦА (ОШ=3), атеросклеротического ССЗ (ОШ=1,905), тогда как гипотиреоз (в неоптимальной компенсации, как причина гиперхолестеринемии) напротив уменьшал риск ССЗ, однако без достижения степени статистической достоверности. Не стоит исключать вероятность носительства наследуемой формы ДЛП у пациенток с заболеваниями эндокринной системы – так среди пациенток с СД СГХ верифицирована в 4, при гипотиреозе – в 5 случаях.

Уровни показателей липидного профиля пациенток липидного кабинета не влияли на развитие АС БЦА или атеросклеротического заболевания ССС.

Возраст – значимый фактор риска для АС БЦА, ГБ, ИБС или ОНМК по атеротромботическому типу. По данным наших коллег, с увеличением возраста достоверно возрастала и распространенность ГХС (с 36,4±4,8% в возрастной группе 25–34 лет до 72,9±4,2% у лиц 55–64 лет) ($p<0,001$), ГТГ, однако не ХС-ЛВП [10]. Согласно литературным источникам, распространенность ГТГ у женщин (22,8±2,1%) [4, 5, 6, 7, 8]. В нашем исследовании ГТГ (ТГ более 1,7 ммоль/л) диагностирована у 200 пациенток (25,74%), низкий уровень ХС-ЛВП – у 216 пациенток (27,79%).

У подавляющего большинства (61,4%) женщин с ДЛП повышенная масса тела. ИМТ ассоциирован с АС БЦА, ГБ, ССЗ атеросклеротического происхождения (при увеличении ИМТ на 1 кг/м² шансы увеличивались в 2,58 раз).

По данным исследования ЭССЕ, 73,2% населения РФ употребляет алкоголь (72,1% мужчин и 74,1% женщин), преимущественно в умеренных количествах, распространенность избыточного по-

ребления алкоголя составила всего 3,8%, в том числе 6,3% у мужчин и 2,2% у женщин [4]. На употребление алкоголя указало 51,3% пациенток липидного кабинета; этот факт ассоциирован с ССЗ АС-происхождения: в группе употребляющих алкоголь (независимо от его количества и кратности употребления) ИБС и/или ОНМК по атеротромботическому типу встречались реже в 1,635 раз.

Распространенность курения в среднем по России 25,7% - 27,7%, [4, 11]: среди мужчин в 2011 г. - 47,6%, среди женщин — 9,5%, что в целом соответствует таковым показателям и в других эпидемиологических исследованиях [4, 12, 13, 14, 15]. Среди пациенток липидного кабинета на курение в настоящее время или в прошлом указали 7,7% женщин. По нашим данным, курение в анамнезе (но не в настоящее время) ассоциировано с повышенным риском АС БЦА (ОШ=2,223) и никак не ассоциировано с ГБ или ССЗ АС генеза.

Еще одним значимым фактором риска ССЗ является низкая физическая активность [16, 17, 18]. По данным исследования ЭССЕ [4, 19], низкая физическая активность присуща 38,8% россиян (40,8% женщин и 36,1% мужчин), тогда как в мире средняя ее распространенность в 2011 г. составила 31% [4]. Большая часть пациенток (72,4%) расценили свою регулярную физическую активность как умеренную или высокую, низкая физическая активность – у 18,5%. Высокая физическая активность ассоциирована с меньшей долей АС БЦА (ОШ=0,412), снижением в 4,049 шансов ГБ. Низкая физическая активность увеличивала вероятность ГБ в 1,951 раз. Высокая физическая активность в группе ССЗ ниже в 10,366 раз – однако, однозначно трактовать этот факт как прямую причинно-следственную связь сложно; возможно, физическая активность снижена вследствие перенесенного заболевания. Умеренная физическая активность оказалась прогностически значимой для ССЗ (рост шансов в 1,958 раз).

Более половины пациенток (68,9%) находились в менопаузе - с увеличением ОШ АС БЦА (ОШ=5,283); при увеличении длительности менопаузы на 1 год шансы АС БЦА увеличивались в 1,037 раза. Риск ССЗ с наступлением менопаузы также выше в 3,57 раз, увеличение ее продолжительности на 1 год увеличивало риск ССЗ в 1,07 раз [20].

Из внешних признаков ДЛП чаще всего выявлены липоидные дуги роговицы, реже - ксантелазмы и ксантомы. С АС БЦА ассоциированы лишь липоидные дуги роговицы (ОШ 5,189); с ССЗ атеросклеротического происхождения ксантомы, ксантелазмы или липоидные дуги не ассоциированы.

Наследственная отягощенность не оказалась значимым фактором риска АС БЦА, ГБ, но значима для предположения о ССЗ атеросклеротического происхождения (ИБС в семейном анамнезе, ОШ=1,771).

Распространенность ГБ в целом соответствует таковой в популяции женщин (ЭССЕ-РФ); ГБ не явился значимым фактором риска для ССЗ.

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, выявленное у подавляющего

большинства женщин с ДЛП, не имеет прогностической значимости в отношении ИБС и/или ОНМК.

Выводы.

1. У 23% пациенток нарушения липидного обмена носят характер вторичных, в 68,4% случаев у пациенток диагностирован АС БЦА, в 41,4% - ГБ, в 15,1% - ССЗ атеросклеротического происхождения (ИБС и/или атеротромботическое ОНМК).
2. Наиболее значимыми для развития ССЗ атеросклеротического происхождения у женщин с нарушениями липидного обмена оказались ИМТ, отягощенный семейный анамнез, длительность менопаузы и уровень физической активности. Курение, СД, ГБ, внешние признаки дислипидемии с атеросклеротическим ССЗ не ассоциированы.
3. 15,32% пациенток выставлен диагноз вероятной или определенной СГХ, 33,33% –возможной (по шкале DLCN). СГХ верифицирована в 16,06% случаев вероятного и определенного фенотипа, наиболее частыми причинами явились мутации LDLR.

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 концепций, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Профилактическая Медицина. – 2016. – No 19(1). – С.15-23. [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analiz rasprostranennosti pokazatelej, harakterizuyushchih aterogennost' spektra lipoproteinov, u zhitelej Rossijskoj Federacii (po dannym issledovaniya ESSE-RF) [Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study)]. Profilakticheskaya Meditsina [Preventive Medicine]. 2016;19(1):15-23. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed201619115-23
2. Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., и др. Липидная клиника как эффективная модель профилактической медицины // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. –No.17(1). – С.4-10. [Blokhnina AV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lipidnaya klinika kak effektivnaya model' profilakticheskoy mediciny [Lipid Clinic is an Efficacious Model of Preventive Medicine]. Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2021;17(1):4-10. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-01-02
3. Huang Y, Gao L, Xie X, Tan SC. Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: metaanalysis of prevalence, awareness, treatment, and control. Popul Health Metr. 2014;12(1):28. DOI: 10.1186/s12963-014-0028-7

4. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // Профилактическая медицина. – 2014. – No. 17(5). – С.42-52. [Balanova IuA, Kontsevaia AV, Shalnova SA, et al. Rasprostranennost' povedencheskih faktorov riska serdechno-sosudistyh zabolevanij v rossijskoj populyacii po rezul'tatam issledovaniya ESSE-RF [Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study]. Profilakticheskaya Meditsina [Preventive Medicine]. 2014;17(5):42-52. (In Russ.)].
5. Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003— 2006. *J Clin Lipidol.* 2012;6(4):325-330. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.05.002
6. Huang Y, Gao L, Xie X, Tan SC. Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: metaanalysis of prevalence, awareness, treatment, and control. *Popul Health Metr.* 2014;12(1):28. DOI: 10.1186/s12963-014-0028-7
7. Gupta R, Rao RS, Misra A, Sharma SK. Recent trends in epidemiology of dyslipidemias in India. *Indian Heart J.* 2017;69(3):382-392. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.02.020
8. The Human Genome Variation Society. <https://www.hgvs.org>
9. ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
10. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., и др. Распространенность дислипидемии среди населения крупного региона Восточной Сибири и взаимосвязь с социодемографическими и поведенческими факторами. Профилактическая медицина. – 2018. – No. 21(5). – С.63-69. [Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR, Petrova MM, et al. Rasprostranennost' dislipidemii sredi naseleniya krupnogo regiona Vostochnoj Sibiri i vzaimosvyaz' s sociodemograficheskimi i povedencheskimi faktorami [Prevalence of dyslipidemia among the population of a large region of Eastern Siberia and its association with sociodemographic and behavioral factors]. Profilakticheskaya Meditsina [Preventive Medicine]. 2018;21(5):63-69. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20182105163
11. Комплексное наблюдение условий жизни населения проводится во исполнение постановления Правительства Российской Федерации от 27 ноября 2010 года № 946 «Об организации в Российской Федерации системы федеральных статистических наблюдений по социально-демографическим проблемам и мониторинга экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» [Kompleksnoe nablyudenie uslovij zhizni naseleniya provoditsya vo ispolnenie postanovleniya Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 27 noyabrya 2010 goda № 946 «Ob organizacii v Rossijskoj Federacii sistemy federal'nyh statisticheskikh nablyudenij po social'no-demograficheskim problemam i monitoringa ekonomicheskikh poter' ot smertnosti, zabolevaemosti i invalidizacii naseleniya»] [Comprehensive monitoring of the living conditions of the population is carried out pursuant to the Decree of the Government of the Russian Federation № 946 of November 27, 2010 «On the organization in the Russian Federation of a system of federal statistical observations on socio-demographic problems and monitoring of economic losses from mortality, morbidity and disability of the population»]. (In Russ.). (https://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html)
12. Cifková R, Skodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis.* 2010 Aug;211(2):676-81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.007
13. Unal B, Sözmen K, Arık H, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC Public Health.* 2013 Dec 5;13:1135. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1135
14. Kaleta D, Makowiec-Dąbrowska T, Dzikowska-Zaborszczyk E, Fronczak A. Prevalence and socio-demographic correlates of daily cigarette smoking in Poland: results from the Global Adult Tobacco Survey (2009-2010). *Int J Occup Med Environ Health.* 2012 Jun;25(2):126-36. DOI: 10.2478/S13382-012-0016-8
15. Nagelhout GE, de Korte-de Boer D, Kunst AE, et al. Trends in socioeconomic inequalities in smoking prevalence, consumption, initiation, and cessation between 2001 and 2008 in the Netherlands. Findings from a national population survey. *BMC Public Health.* 2012 May 18;12:303. DOI: 10.1186/1471-2458-12-303
16. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, et al. Lancet Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet.* 2012 Jul 21;380(9838):247-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60646-1
17. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2224-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
18. Prevalence of insufficient physical activity, age 15+, age-standardized: both sexes. Geneva: World Health Organization 2008. http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/physical_inactivity/atlas.html
19. World Health Organization. Global health observatory data repository, 2011. <http://apps.who.int/ghodata/>
20. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978;89:157–61

ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

ОЛЕЙНИК ОКСАНА АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-2915-384X; канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, эксперт центра клинических исследований ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2; главный внештатный специалист департамента здравоохранения Томской области по организации специализированной медицинской помощи по профилю «эндокринология», 634041, Томск, пр. Кирова, 41, e-mail: oleynikoa@mail.ru

САМОЙЛОВА ЮЛИЯ ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-2667-4842; докт. мед. наук, заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, руководитель центра клинических исследований ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2; главный внештатный специалист департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике, 634041, Томск, пр. Кирова, 41, e-mail: samoilova_y@inbox.ru

МАТВЕЕВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9966-6686; докт. мед. наук, профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

ПОДЧИНЕНОВА ДАРЬЯ ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6212-4568; канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2, e-mail: darvas_42@mail.ru

ВОРОЖЦОВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-1610-0896; докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2, e-mail: abv@mail.tomsknet.ru

КОВАРЕНКО МАРГАРИТА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5012-0364; канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2, e-mail: grun-wald@yandex.ru

ЗАХАРЧУК ПОЛИНА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-9809-4716; делопроизводитель центра клинических исследований, студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2, e-mail: zaharchuk.polya@yandex.ru

ШУЛИКО ЛЮДМИЛА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5299-2097; студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2, e-mail: ludmila.shuliko.15@mail.com

ФИЛИМОНОВ АЛЕКСЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6360-1263; и.о. заместителя начальника Департамента - председателя комитета по молодежной политике Департамента по молодежной политике, физической культуре и спорту Томской области, 634050, Томск, пл. Ленина, 8, e-mail: filimonov.94.alex@mail.ru

Реферат. Введение. Наиболее распространенными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний являются артериальная гипертензия и ожирение, формирующиеся в детском возрасте, однако в педиатрической практике до сих пор не определены наиболее значимые клинико-метаболические маркеры кардиоваскулярного риска. **Цель исследования.** Изучить характеристики и взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска у детей и подростков с ожирением для планирования коррекции на стадии функциональных изменений.

Материалы и методы. В исследование был включен 141 ребенок с ожирением – 69 мальчиков и 72 девочки (у которых степень стандартного отклонения индекса массы тела составили 2,88 [2,75; 3,41] и 2,93 [2,59; 4,05] соответственно) и 78 здоровых детей (40 мальчиков и 38 девочек), сопоставимые по полу и возрасту. Суточное мониторирование артериального давления проводилось по стандартной методике с помощью аппарата «Валента», уровень глюкозы и липидный спектр определялся на анализаторе «Express-550» (Великобритания), уровни инсулина, триметиламинооксида, N-концевого неактивного пептида натрийуретического гормона – методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Униплан» (Россия). Триглицеридглюкозный индекс был определен расчетным методом.

Результаты и их обсуждение. У обследованных детей отмечается недостаточное снижение артериального давления в ночные часы как со стороны систолического артериального давления, так и со стороны диастолического артериального давления, при отсутствии клинически и статистически значимых отклонений при разовых измерениях. Триглицеридглюкозный индекс и N-концевой неактивный пептид натрийуретического гормона продемонстрировали высокие концентрации при нормогликемии и отсутствии дислипидемии. На фоне ожирения концентрации триметиламинооксида были ниже, чем у здоровых детей. **Выводы.** С целью своевременной коррекции артериального давления необходимо применение суточного мониторинга у детей с ожирением даже на фоне отсутствия признаков артериальной гипертензии при разовых измерениях. Даже на фоне тощаковой нормогликемии у детей и подростков с ожирением целесообразно диагностировать формирование инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с использованием показателей уровня инсулина, расчета индекса HOMA-IR, триглицеридглюкозного индекса. Коррекция вариабельности артериального давления возможна при изменении определенных параметров состава тела (снижении жировой массы и увеличении мышечной массы) и гормонально-метаболических показателей (снижении уровня гликемии, липопротеидов очень низкой плотности, инсулина и повышении уровня липопротеидов высокой плотности). Уровень триметиламинооксида показал более низкие показатели при ожирении у детей по сравнению со здоровыми сверстниками, что отличается от литературных данных по взрослой популяции и ограничивает его использование как биомаркера развития кардиоваскулярных осложнений при ожирении у детей.

Ключевые слова: ожирение, дети, суточное мониторирование артериального давления, триметиламинооксид, N-концевой неактивный пептид натрийуретического гормона.

Для ссылки: Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., и др. Особенности факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений при ожирении у детей // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.37-48. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).37-48.

FEATURES OF RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH OBESITY

OLEYNIK OXANA A., ORCID ID: 0000-0002-2915-384X; C. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, Associate Professor of the Department of Internal medicine with a course of Clinical Pharmacology, expert of the Center for Clinical Research of the Siberian State Medical University, Russia, 634050, Tomsk, Moskovsky Trakt str., 2; Chief freelance specialist of the Department healthcare of the Tomsk region for the organization of high-tech medical care in the profile «Endocrinology», 634041, Tomsk, Kirov Ave., 41, e-mail: oleynikoa@mail.ru

SAMOYLOVA YULIA G., ORCID ID: 0000-0002-2667-4842; D. Med. Sci., Head of the Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, Professor of the Department of Internal medicine with a course of Clinical Pharmacology, Head of the Center for Clinical Research of the Siberian State Medical University, Russia, 634050, Tomsk, Moskovsky Trakt str., 2; Chief freelance specialist of the Department of Health of the Tomsk Region for medical prevention, 634041, Tomsk, Kirov Ave., 41, e-mail: samoilova_y@inbox.ru

MATVEEVA MARIA V., ORCID ID: 0000-0001-9966-6686; D. Med. Sci., Professor of the Department of Pediatrics with the course of Endocrinology of the Siberian State Medical University, Russia, 634050, Tomsk, Moskovsky Trakt str., 2, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

PODCHINENOVA DARYA V., ORCID ID: 0000-0001-6212-4568; C. Med.Sci., Associate Professor of the Department of Pediatrics with the course of Endocrinology of the Siberian State Medical University, Russia, 634050, Tomsk, Moskovsky Trakt str., 2, e-mail: darvas_42@mail.ru

VOROZHTSOVA IRINA N., ORCID 0000-0002-1610-0896, Professor of the Department of Internal medicine with a course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University, Doctor of Medical Sciences, e-mail: abv@mail.tomsknet.ru

KOVARENKO MARGARITA A., ORCID ID: 0000-0002-5012-0364; C. Med. Sci., assistant professor of Department of Pediatrics with the course of Endocrinology of the Siberian State Medical University, Russia, 634050, Tomsk, Moskovsky trakt str., 2, e-mail: grun-wald@yandex.ru

ZAKHARCHUK POLINA I., ORCID ID: 0000-0002-9809-4716; clerk of the Clinical Research Center, 6th year student of the Pediatric Faculty of the Siberian State Medical University, Russia, 634050, Tomsk, Moskovsky Trakt str., 2, e-mail: zaharchuk.polya@yandex.ru

SHULIKO LYUDMILA M., ORCID ID: 0000-0001-5299-2097; 5th year student of the Faculty of Medicine of the Siberian State Medical University, Russia, 634050, Tomsk, Moskovsky Trakt str., 2, e-mail: ludmila.shuliko.15@mail.com

FILIMONOV ALEXEY E., ORCID ID: 0000-0002-6360-1263; Acting Deputy Head of the Department - Chairman of the Youth Policy Committee of the Department for Youth Policy, Physical Culture and Sports of the Tomsk Region, 634050, Tomsk, Lenin Square, 8, e-mail: filimonov.94.alex@mail.ru

Abstract. Introduction. The most common risk factors for the development of cardiovascular diseases are hypertension and obesity, which are formed in childhood, however, the most significant clinical and metabolic markers of cardiovascular risk have not yet been identified in pediatric practice. **Aim.** To study the characteristics and interrelations of cardiovascular risk factors in obese children and adolescents for planning correction at the stage of functional changes. **Material and methods.** The study included 141 obese children – 69 boys and 72 girls (in whom the degree of standard deviation of the body mass index was 2.88 [2.75; 3.41] and 2.93 [2.59; 4.05], respectively) and 78 healthy children (40 boys and 38 girls), comparable by sex and age. **Results and discussion.** In the examined children, there is an insufficient decrease in blood pressure at night from both systolic blood pressure and diastolic blood pressure, in the absence of clinically and statistically significant deviations in single measurements. The triglyceride-glucose index and the N-terminal inactive peptide of natriuretic hormone demonstrated high concentrations in normoglycemia and the absence of dyslipidemia. Against the background of obesity, trimethylaminoxide concentrations were lower than in healthy children. **Conclusion.** In order to timely correct blood pressure, it is necessary to use daily monitoring in obese children, even against the background of the absence of signs of arterial hypertension with single measurements. Even against the background of lean normoglycemia in obese children and adolescents, it is advisable to diagnose the formation of insulin resistance and hyperinsulinemia using indicators of insulin levels, calculation of the HOMA-IR index, triglyceride-glucose index. Correction of blood pressure variability is possible with changes in certain parameters of body composition (decrease in fat mass and increase in muscle mass) and hormonal and metabolic parameters (decrease in glycemia, very low-density lipoproteins, insulin and increase in high-density lipoproteins). The level of trimethylaminoxide showed lower rates of obesity in children compared to healthy peers, which differs from the literature data on the adult population and limits its use as a biomarker for the development of cardiovascular complications in obesity in children.

Keywords: obesity, children, daily monitoring of blood pressure, trimethylaminoxide, N-terminal inactive peptide of natriuretic hormone.

For reference: Oleynik OA, Samoylova YuG, Matveeva MV, et al. Features of risk factors for the development of cardiovascular complications in children with obesity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 37-48. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).37-48.

Введение. Ежегодно сердечно-сосудистые катастрофы становятся причиной смерти более полумиллиона человек [1], а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин инвалидизации среди населения.

Рядом многочисленных исследований установлено, что формирование основных факторов риска развития ССЗ происходит в детстве и в подростковом возрасте, несмотря на то что этой возрастной группе длительное время приписывался низкий

риск развития сердечно-сосудистой патологии [2]. Наиболее значимый вклад в структуру факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний вносит ожирение, распространенность которого с каждым годом растет [3]. В 2021 году в Европейском регионе зафиксировано, что среди детского населения с избыточной массой тела или ожирением живут 29% мальчиков и 27% девочек [1]. Дети и подростки, имеющие лишний вес, с высокой вероятностью сохраняют его и во взрослом возрасте [4].

Ретроспективный анамнез взрослых пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), свидетельствует, что вероятность развития стабильной АГ, гипертрофии миокарда левого желудочка и эндотелиальной дисфункции возрастает прямо пропорционально возрасту и стажу ожирения [5,6]. Важными звеньями в формировании АГ являются изменения, выявленные у детей и подростков с ожирением при оценке суточного мониторирования артериального давления (СМАД). СМАД, в отличие от разовых измерений, позволяет отследить вариабельность и уточнить лабильность артериального давления в привычных для пациента условиях и, что не менее важно, в ночные часы. Артериальная гипертензия в начале своего формирования может быть маскированной и проявляться только повышением артериального давления (АД) в ночное время суток. Днем у таких пациентов при измерении АД регистрируется лабильная или стабильная гипотензия [7].

Благодаря СМАД возможно выявить нарушения суточной динамики non-dipper у детей в младшем школьном возрасте, целевом для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из наиболее значимых предикторов нарушений гемодинамики является повышенный индекс времени измененного АД, что при суточном мониторировании определяется еще до повышения АД как такового. У детей с ожирением, по сравнению с детьми с нормальной массой тела, значительно повышаются уровни систолического АД, суточного и ночного пульсового АД, что свидетельствует о выраженных нарушениях гемодинамики [8].

В педиатрической практике до сих пор не установлены наиболее значимые метаболические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с избыточной массой тела.

Новое направление в прогнозировании риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний – изучение взаимосвязи между соотношением триглицеридов и глюкозы (индекс триглицериды/глюкоза (ТyG)) [9]. Некоторые исследования, проведенные в детской популяции, указывают на наличие более высокого кардиометаболического риска среди детей с высоким уровнем ТyG [10,11].

В 2011 году путем метаболомного скрининга была установлена связь триметиламин N-оксида (ТМАО) и риска сердечно-сосудистых катастроф [12]. Однако большинство исследований ТМАО как маркера риска развития сердечно-сосудистых заболеваний основывается на взрослой популяции или на исследовании людей, уже имеющих

сердечно-сосудистые заболевания. Данные об ассоциации уровня ТМАО с сердечно-сосудистыми рисками у детей противоречивы. Так по результатам исследования «The Growing Up in Australia's» 2020 года, участниками которого стали 1166 детей и 1324 взрослых, не установлена ассоциация ТМАО с метаболическим синдромом и маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, но выявлена взаимосвязь предшественников ТМАО (бетаин, холин, карнитин) с толщиной комплекса интима-медиа, растяжимостью сонных артерий и диастолическим артериальным давлением у детей [13].

В научной среде постоянно дискутируется существующая гетерогенность риска и связи отдельных биомаркеров с развитием сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ожирением. Эти биомаркеры включают в себя целое семейство натрийуретических пептидов (BNP, NT-proBNP и MR-proANP), различающихся по своей информативности и периоду полувыведения [14,15]. Однако в литературных источниках нет однозначного мнения о диагностической ценности натрийуретических пептидов, так как они крайне мало изучались в детской популяции.

Выявление сердечно-сосудистого риска в детском и подростковом возрасте целесообразно для осуществления вмешательств еще на стадии функциональных отклонений. Перспективным направлением является изучение механизмов, обуславливающих взаимосвязь ожирения и артериальной гипертензии, а также исследование доступных в клинической практике биомаркеров сердечно-сосудистого риска у детей и подростков.

Цель исследования. Изучить характеристики и взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска: параметры суточного мониторинга артериального давления, гормонально-метаболические показатели, уровни ТМАО, proBNP-2 у детей и подростков с ожирением для оптимизации их коррекции на стадии функциональных изменений.

Материалы и методы. В 2020-2022 году в ФГБОУ ВО СибГМУ (ректор - д.м.н. Куликов Е.С.) было проведено клиническое наблюдательное, поперечное, аналитическое исследование «случай-контроль» на базе детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ (зав. клиникой – Козырицкая Д.В.), эндокринологического отделения ОГАУЗ «Детская больница № 1» г.Томска (главный врач – Балановский А.П., зав. отделением – к.м.н. Горбатенко Е.В.). Группа контроля формировалась из здоровых школьников, учащихся МДОУ Школа «Перспектива» г. Томска (директор – Сахарова И.Е.).

Работа выполнена на основании разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ (заключение №8108 от 27.03.2020 г.). До проведения каких-либо процедур протокола исследования законным представителем ребенка или самостоятельно после достижения 15-летнего возраста было подписано информированное согласие.

Обследованы дети и подростки в возрасте от 10 до 15 лет с различной массой тела. Основную группу исследования (n=141) составили подростки

с избыточной массой тела и ожирением (SDS ИМТ $\geq +1,0$), группу контроля (n=78) – подростки с нормальной массой тела.

Антропометрия включала: измерение роста с точностью до 0,1 см с использованием ростомера МСК-234, массы тела на весах с точностью до 0,1 кг без обуви и верхней одежды на весах, встроенных в аппарат Inbody 770, расчет индекса массы тела (ИМТ) по Кетле, где ИМТ = масса тела (в кг) / рост (в м²) с дальнейшей оценкой SDS. Расчет SDS ИМТ и SDS роста осуществлялся с помощью программного обеспечения, разработанного ВОЗ (2007): Anthroplus WHO (URL: www.who-anthroplus.informer.com) (для детей от 6 до 19 лет).

Исследование биохимических параметров сыворотки крови и липидного спектра проводили на биохимическом многоканальном анализаторе «Express-550» фирмы «Ciba-Corning» (Великобритания) после 12-часового голодания, с использованием реактивов «Human» (Германия) и «Bio-Analytic Industries» (США); сывороточная концентрация NT-proBNP, Триметиламин-N-оксида (ТМАО) оценены методом ИФА на анализаторе «Униплан» (Россия). Для расчета ИР применяли малую математическую модель гомеостаза глюкозы (Homeostasis Mode Assessment – HOMA) с определением показателя HOMA-IR, косвенно отражающего степень чувствительности к инсулину и вычисляемого по формуле: гликемия_{инсулин}/22,5. Триглицерид-глюкозный индекс (TyG) рассчитан по формуле: Ln [ТГ натощак (мг/дл) × ГПН (мг/дл)²], где Ln – логарифм.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось по стандартной методике с помощью аппарата «Валента». Измерения проводили в автоматическом режиме с 15-минутным интервалом в дневное время и 30-минутным интервалом в ночное. При измерении давления использовалась манжета соответствующего размера, который определялся по обхвату плеча. Во время измерения никаких дополнительных инвазивных процедур не проводили. Обследуемые вели дневник активности, где отражались периоды отдыха, эмоционального напряжения, физической активности, жалобы, что позволило анализировать показатели СМАД с учетом индивидуального времени отхода ко сну и пробуждения.

При анализе данных СМАД оценивали следующие показатели:

1. среднее систолическое артериальное давление (САД) и среднее диастолическое артериальное давление (ДАД) за сутки, день и ночь;
2. вариабельность АД (стандартное отклонение от средних показателей за сутки, день и ночь);
3. суточный индекс АД (степень ночного снижения АД - процентное отношение разности среднего дневного и ночного АД к среднему дневному АД).

В зависимости от величины суточного индекса выделяли следующие группы больных: «dipper» - с нормальными колебаниями АД, имеющими двухфазный ритм с ночным снижением АД, составляющим 10-20% от дневных показателей; «non-dipper» - с недостаточным (менее 10%) снижением АД в

ночное время; «over-dipper» - с повышенной степенью ночного снижения АД (более 20%); «night-reaker» - лица с ночной гипертензией, у которых показатели в ночное время превышали дневные и суточный индекс имел отрицательное значение.

Композиционный состав тела с оценкой показателей жировой ткани (площадь висцерального жира, абсолютное и процентное содержания жировой ткани в организме, распределение ее по сегментам), мышечной ткани (активная масса клеток, тощая масса и распределение ее по сегментам), водного баланса (внеклеточная и общая вода организма, их соотношение) и показателей общего состояния организма (фазовый угол тела, индекс безжировой массы тела, индекс жировой массы тела) проводился при помощи аппарата Inbody 770 (Корея).

Для статистической обработки полученных данных использована программа IBM SPSS. Statistics 20 Для качественных данных проводили частотный анализ, результаты представлены в абсолютных значениях и процентах. Был проведен сравнительный и описательный анализ количественных данных. Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывали медианы и квартили (Me [Q1; Q3]). Проверку на нормальность распределения признаков осуществляли с использованием критерия Шапиро-Вилка. Сравнение несвязанных выборок проводили с применением U-критерия Манна-Уитни. На последнем этапе статистической обработки проводили оценку взаимосвязи между количественными признаками, использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные антропометрических измерений и расчетов показали сопоставимость обследованных групп и мальчиков и девочек по возрасту и росту и статистически значимые различия по параметрам, подтверждающим и характеризующим наличие ожирения 2 степени у представителей основной группы, где SDS ИМТ составил 2,88 [2,75;3,41] и 2,93 [2,59;4,05] у мальчиков и девочек соответственно, а величины окружности талии 95,5 [74,0;106,5] см и 99,0 [82,5;110,0] см демонстрировали перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу (табл. 1).

Проанализированный по индивидуальным картам обследованных генеалогический анамнез показал, что у большинства пациентов, независимо от степени развившегося избытка веса, он отягощен по ожирению (от 10,5 до 58,7%), артериальной гипертензии у родственников первой линии родства (36%), дислипидемиям (24,3%), сахарному диабету 2 типа (58%). При этом ожирение, встречающееся в двух-трех поколениях, было выражено у 24,3% больных.

Для исследования наибольший интерес представляли параметры компонентного состава тела, характеризующие водный баланс организма, жировую и мышечную ткань. Так, у лиц мужского пола из обследуемой группы площадь вис-

церального жира составила 130,15 [30,09;206,3] см², жировая масса тела – 25,95 [8,8;42,9] кг, и значительно превысили аналогичные показатели в группе контроля (51,15 [23,60;69,50] см² и 25,95 [8,8;42,9] кг соответственно), при этом % скелетно-мышечной массы от массы тела ока-

зался статистически значимо (p=0,000) ниже у мальчиков с ожирением, чем в контроле (24,91 [14,71;35,32] и 45,17 [32,05;48,54]) соответственно. Аналогичные параметры в группах девочек так же имели статистически значимые различия, что отобразено в таблице 2.

Таблица 1

Антропометрические показатели у детей обследованных групп (Me [Q1; Q3])

Table 1

Anthropometric indicators in children of the surveyed groups (Me [Q1; Q3])

Наименование показателя	Основная группа (n=141)		Контрольная группа (n=78)		p (м)	p (д)
	мальчики (м), (n=69)	девочки (д) (n=72)	мальчики (n=40)	девочки (n=38)		
Рост, м	165,8 [158,0;170,1]	160,5 [157,0;166,5]	166,5 [151,3;172,8]	160,5 [156,0;165,0]	0,873	0,970
Вес, кг	88,0 [74,2;91,7]	90,0 [75,4;104,8]	66,5 [60,8;71,5]	49,5 [45,0;54,0]	0,025	0,002
SDS роста	1,04 [-0,67;1,35]	0,59 [0,07;1,58]	-0,73 [-1,82; -0,06]	0,43 [0,18;1,00]	0,105	0,401
ИМТ, кг/м ²	29,3 [25,0;32,3]	32,4 [29,2;36,1]	18,2 [16,9;21,2]	16,3 [16,0;16,6]	0,018	0,000
SDS ИМТ	2,88 [2,75;3,41]	2,93 [2,59;4,05]	0,75 [-0,80;0,56]	0,32 [0,15;0,49]	0,037	0,000
ОТ, см	95,5 [74,0;106,5]	99,0 [82,5;110,0]	59,0 [52,3;77,3]	56,0 [54,0;58,0]	0,036	0,000
ОБ, см	109,5 [88,8;116,0]	112,0 [95,5;125,0]	72,5 [68,3;86,8]	68,5 [68,0;69,0]	0,041	0,000

Примечание: ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ИМТ – индекс массы тела; SDS ИМТ- (standard deviation score) число стандартных отклонений фактической величины ИМТ от популяционного среднего; p – значимость различий между группами (различия значимы при p <0,05); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартилистатистически значимые по сравнению с исходными.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей композиционного состава тела у детей обследованных групп (Me [Q1; Q3])

Table 2

Comparative characteristics of indicators of body composition in children of the examined groups (Me [Q1; Q3])

Показатели	Основная группа, мальчики (n=69)	Контрольная группа, мальчики (n=40)	Основная группа, девочки (n=72)	Контрольная группа, девочки (n=38)	p (м)	p (д)
Общая вода, кг	26,0 [14,8;44,9]	24,85 [22,30;29,50]	28,60 [24,65;41,95]	29,50 [23,10;31,60]	0,520	0,663
Внутриклеточная вода, кг	16,0 [9,2;28,3]	15,35 [13,90;18,10]	17,70 [15,25;26,30]	18,10 [14,30;19,60]	0,513	0,636
Внеклеточная вода, кг	9,95 [5,6;16,6]	9,50 [8,40;11,40]	10,90 [9,40;15,65]	11,40 [8,80;12,00]	0,450	0,398
Белок, кг	7,0 [4,0;12,3]	6,65 [5,90;7,80]	7,60 [6,60;11,40]	7,80 [6,20;8,50]	0,719	0,090
Абс. содержание жир-ой ткани, кг	25,95 [8,8;42,9]	5,70 [4,80;7,80]	35,30 [24,50;39,009]	6,60 [4,60;13,10]	<0,001	<0,001
Тощая масса, кг	33,35 [19,0;57,9]	31,90 [28,70;37,80]	33,35 [19,0;57,9]	37,80 [29,70;40,50]	0,562	0,653
Безжировая масса тела, кг	32,6 [20,1;61,6]	33,85 [30,40;40,10]	38,90 [33,60;57,45]	40,10 [31,50;43,20]	0,456	0,665
Скелетно-мышечная масса, кг	17,8 [10,0;34,9]	18,00 [16,10;21,60]	21,10 [17,95;32,30]	21,60 [16,60;23,60]	0,478	0,632
Скелетно-мышечная масса, % от массы тела	24,91 [14,71;35,32]	45,17 [32,05;48,54]	28,90 [23,22;32,99]	40,26 [39,17;52,56]	<0,001	0,008
Площадь висцерального жира, см ³	130,15 [30,09;206,3]	51,15 [23,60;69,50]	167,10 [109,25;189,80]	39,45 [30,70;65,30]	<0,001	<0,001
Клеточная масса тела, кг	28,1 [15,5;29,3]	24,95 [16,50;29,10]	27,7 [24,00;31,65]	22,6 [18,30;27,30]	0,977	0,120
Фазовый угол тела	5,05 [4,7;5,5]	5,10 [4,20;5,40]	5,3 [4,95;5,5]	4,90 [4,60;5,00]	0,354	0,037
Фазовый угол туловища	6,8 [5,9;8,5]	6,90 [6,50;7,20]	6,8 [6,7;7,25]	6,75 [6,30;6,90]	0,662	0,041

Примечание: Абс. содержание жировой ткани, кг – Абсолютное содержание жировой ткани, кг; p – значимость различий между группами (различия значимы при p <0,05); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили

По результатам суточного мониторинга АД отмечалась тенденция к более высоким показателям АД у детей с ожирением, но статистически значимые отличия профилей АД за сутки были зафиксированы только в подгруппе девочек: на фоне ожирения

отмечалось повышение как систолического, так и диастолического АД с увеличением вариабельности, пульсового АД и индекса вариабельности диастолического АД по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля (табл. 3).

Таблица 3

Показатели уровня АД и значений ЧСС по результатам СМАД у детей обследованных групп (Me [Q1; Q3])

Table 3

Indicators of the level of blood pressure and heart rate values according to the results of ABPM in children of the examined groups (Me [Q1; Q3])

Наименование показателя	Основная группа (n=141)		Контрольная группа (n=78)		p (м)	p (д)
	мальчики (м), (n=69)	девочки (д) (n=72)	мальчики (n=40)	девочки (n=38)		
САД день, среднее, мм рт.ст.	109,5 [92,8;124,0]	113,0 [104,5;121,0]	106,5 [103,8;110,0]	95,0 [93,0;97,0]	0,823	0,002
САД ночь, среднее, мм рт.ст.	96,0 [89,8;109,0]	104,0 [97,0;105,5]	92,0 [91,0;97,5]	83,5 [81,0;86,0]	0,437	0,003
ДАД день, среднее, мм рт.ст.	68,0 [59,5;74,3]	71,0 [67,5; 79,5]	60,0 [57,0;66,0]	61,0 [59,0;63,0]	0,231	0,012
ДАД ночь, среднее, мм рт.ст.	56,0 [51,5;61,3]	63 [60,0;67,0]	49,0 [48,0;59,8]	51,0 [50,0;52,0]	0,405	0,001
Пульсовое АД, мм рт.ст.	39,5 [32,8;51,5]	41,0 [37,0;41,5]	45,5 [36,0;51,8]	45,5 [36,0;51,8]	0,667	0,002
Вариабельность САД, мм рт.ст.	16,4 [9,0;19,0]	15,9 [14,4;17,0]	11,3 [10,2;13,1]	12,8 [12,5;13,1]	0,333	0,020
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	12,3 [7,4;15,2]	15,6 [11,4;15,8]	7,9 [7,2;8,4]	10,0 [9,5;10,5]	0,162	0,021
ЧСС, уд/мин	76,5 [67,0;91,3]	87,0 [74,5;89]	68,5 [62,0;81,0]	79,0 [69,0;89,0]	0,383	0,752
ИВ САД, %	16,7 [3,5;32,3]	2,1; [1,2;15,6]	2,6 [0,5;3,4]	9,4 [8,6;10,2]	0,136	0,686
ИВ ДАД, %	12,8 [3,9;17,2]	9,4 [4,4;22,8]	5,8 [4,5;15,8]	5,9 [4,6;16,8]	0,646	0,026
СИ САД, %	12,5 [0,1;15,0]	8,8 [6,0;11,6]	12,9 [10,0;15,0]	12,1 [11,3;12,9]	0,500	0,165
СИ ДАД, %	16,2 12,8;17,3	14,4 [5,2;17,6]	15,4 [8,2;20,0]	16,4 [15,3;17,5]	0,806	0,221

Примечание: p – значимость различий между группами (Z – критерий Манна–Уитни, различия значимы при p <0,05); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.

При детальном анализе вариабельности АД по результатам СМАД и распределении среднего суточного индекса по четырем группам, характеризующих циркадный ритм АД были получены данные, демонстрирующие, что на фоне ожирения нарушение циркадного ритма

САД с появлением в 25% мальчиков «night-piker»-ов, а в 11% и 67% девочек «over-dipper»-ов и «non-dipper»-ов соответственно, тогда как в контрольной группе доля детей с сохранным циркадным ритмом АД не выходила за пределы 75% (рис.1,2).

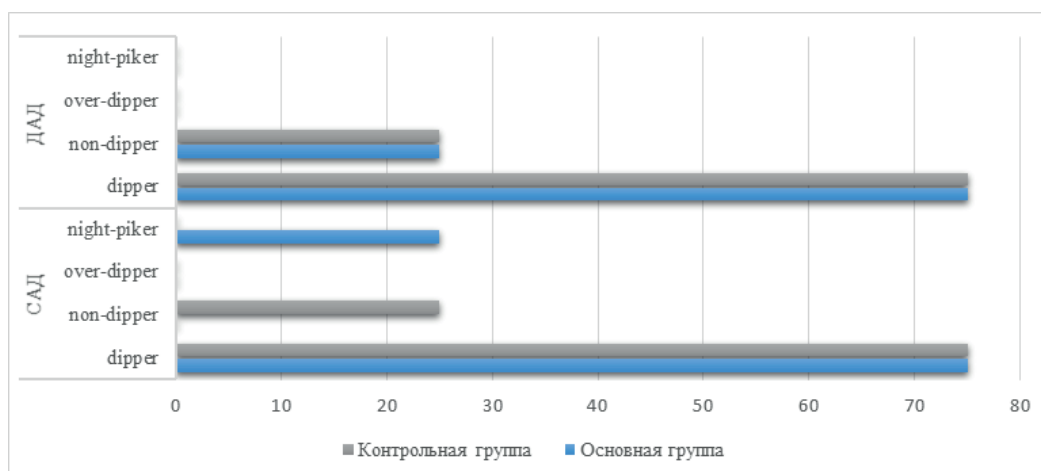


Рис.1. Частота встречаемости вариантов суточного индекса АД у мальчиков обследованных групп
Fig.1. The frequency of options occurrence of the daily BP index in boys of the examined groups

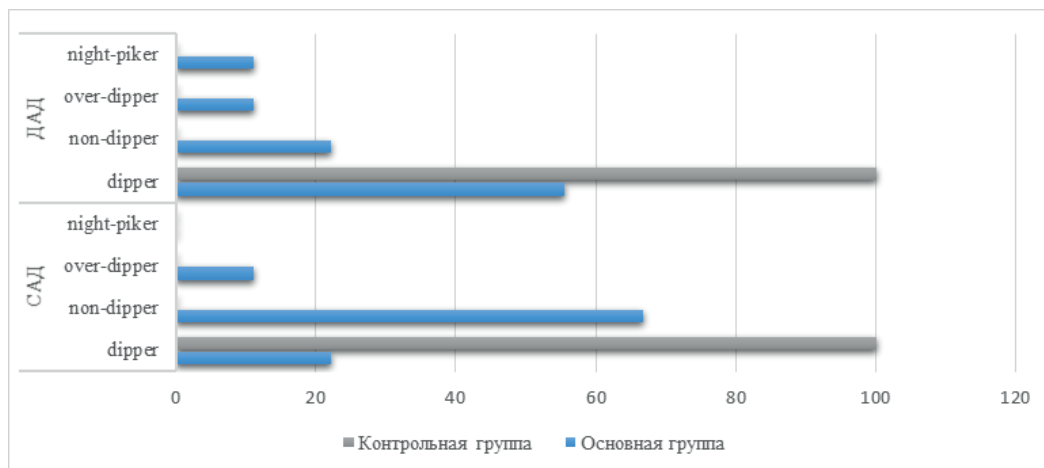


Рис.2. Частота встречаемости вариантов суточного индекса АД у девочек обследованных групп
Fig.2. The frequency of options occurrence of the daily BP index in in girls of the examined groups

Для оценки доступных в рутинной практике биохимических параметров был проведен анализ лабораторных маркеров углеводного и жирового обмена, который показал (табл.4), что отмечалась тенденция к более высокой концентрации глюкозы натощак у пациентов обоего пола: 4,95 [4,30;5,75] ммоль/л и 4,80 [4,75;5,05] ммоль/л у мальчиков и девочек, по сравнению с детьми без

ожирения 4,80 [4,65;5,40] ммоль/л и 4,4 [3,6;5,0] ммоль/л соответственно. При этом по показателям липидного спектра эти же тенденции сохранялись, но статистически значимая разница отмечалась лишь по увеличению уровня триглицеридов в подгруппе мальчиков с ожирением 1,2 [1,2;1,3] ммоль/л по сравнению с контрольной группой 0,6 [0,6;1,1] ммоль/л.

Таблица 4

Характеристика метаболических параметров, биомаркеров и индексов инсулинорезистентности у пациентов обследованных групп (Me [Q1; Q3])

Table 4

Characteristics of metabolic parameters, biomarkers and indices of insulin resistance in patients of the examined groups (Me [Q1; Q3])

Наименование показателя	Основная группа (n=141)		Контрольная группа (n=78)		p (м)	p (д)
	мальчики (м), (n=69)	девочки (д) (n=72)	мальчики (n=40)	девочки (n=38)		
Глюкоза, ммоль/л	4,95 [4,30;5,75]	4,80 [4,75;5,05]	4,80 [4,65;5,40]	4,4 [3,6;5,0]	0,918	0,175
ТГ, ммоль/л	1,2 [1,2;1,3]	1,1 [1,0;1,9]	0,6 [0,6;1,1]	0,6 [0,5;0,8]	0,049	0,240
ХС, ммоль/л	4,5 [4,3;5,2]	4,7 [3,6;5,6]	5,3 [4,9;5,3]	4,1 [3,6;4,8]	0,133	0,202
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,8;1,9]	1,5 [1,4;1,7]	2,1 [2,0;2,1]	2,6 [2,5;8,9]	0,061	0,852
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,5;3,2]	2,6 [1,5;3,3]	2,9 [2,5;2,9]	1,2 [1,1;1,6]	0,704	0,220
АЛТ, Е/л	18,0 [12,0;20,3]	18,0 [16,0;30,7]	26,0 [22,3;26,0]	16,8 [17,5;22,8]	0,034	0,002
АСТ, Е/л	17,0 [15,5;31,3]	16,0 [14,0;26,0]	32,0 [32,0;35,0]	19,0 [17,5;20,5]	0,095	<0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	18,3 [16,9;19,8]	14,3 [9,8;30,2]	13,6 [13,6;15,7]	6,5 [4,7;8,2]	0,009	0,002
НОМА-IR	5,84 [3,61;8,09]	5,71 [2,42;6,56]	1,3 [1,0;2,0]	1,2 [0,90;1,8]	0,021	0,018
pro-BNP2 пг/мл	54,50 [31,50;88,75]	71,00 [559,00;89,50]	42,00 [31,50;47,25]	41,00 [33,75;67,25]	0,056	0,023
ТМАО пг/мл	431,65 [218,80;598,73]	320,60 [219,25;466,10]	715,30 [510,88;780,20]	585,55 [408,28;734,83]	<0,001	<0,001
TyG	4,64 [4,36;4,71]	4,58 [4,42;4,68]	4,42 [4,13;4,58]	4,27 [4,1;4,47]	0,048	0,036

Примечание: p – значимость различий между группами (Z – критерий Манна–Уитни, различия значимы при p <0,05); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили

Уровень инсулина статистически значимо (p=0,009, p=0,002) был повышен как в подгруппе мальчиков 18,3 [16,9;19,8] мкМЕ/л, так и в подгруппе девочек 14,3 [9,8;30,2] мкМЕ/л с ожирением

по сравнению с детьми без избытка веса (14,3 [9,8;30,2] и 6,5 [4,7;8,2] мкМЕ/л) соответственно. Закономерно, что, в связи с этим несмотря на нормогликемию достоверно (p=0,021, p=0,018) разли-

чался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR в обеих подгруппах (5,84 [3,61;8,09] у мальчиков и 5,71 [2,42;6,56] у девочек) по сравнению с контролем (1,3 [1,0;2,0] и 1,2 [0,90;1,8]) соответственно.

По результатам исследования было показано, что независимо от гендерной принадлежности TuG на фоне ожирения был достоверно выше по сравнению с контрольной группой как у мальчиков (4,64 [4,36;4,71] и 4,42 [4,13;4,58], $p=0,048$), так и у девочек (4,58 [4,42;4,68] и 4,27 [4,1;4,47], $p=0,036$).

В нашем исследовании с учетом обнаруженных нарушений циркадного ритма АД был проанализирован показатель pro-BNP2, подтвердивший тенденцию к более высокой концентрации pro-BNP2 и у мальчиков с ожирением (54,50 [31,50;88,75] пг/мл) по сравнению с контролем 42,00 [31,50;47,25] пг/мл, $p=0,056$, и у девочек, где различия уже носили статистически значимый характер (71,00 [559,00;89,50] и 41,00 [33,75;67,25] в основной группе и в контрольной, соответственно, $p=0,023$).

Результаты исследования в данной научной работе продемонстрировали статистически значимые ($p=0,000$) более низкие концентрации ТМАО в группе детей с ожирением (431,65 [218,80;598,73] пг/мл у мальчиков и 320,60 [219,25;466,10] пг/мл у девочек) по сравнению со здоровыми детьми (715,30 [510,88;780,20] пг/мл и 585,55 [408,28;734,83] пг/мл – соответственно).

Корреляционный анализ в группе детей с ожирением между изученными характеристиками СМАД, гормонально-метаболическими показателями и параметрами композиционного состава тела показал, что наиболее сильные статистически значимые ($p<0,001$) положительные связи были обнаружены между средним значением САД ночью и массой тела, окружностью талии, окружностью бедер и ($r=0,718$, $r=0,776$, $r=0,780$ и $r=0,700$ соответственно). Среднее ДАД днем и среднее ДАД ночью также продемонстрировало высокие положительные корреляционные связи с показателем ОТ ($r=0,740$ и $r=0,776$, $p<0,001$).

Значимые положительные корреляционные связи (от $r=0,5$ до $0,7$) при $p<0,05$ отмечались у всех среднесуточных характеристик АД (САД день, ночь; ДАД день, ночь; пульсовое АД) с такими параметрами композиционного состава тела, как: общая вода, внутриклеточная и внеклеточная жидкость, абсолютное содержание жира в организме (только в части ночных показателей АД), тощая, безжировая, скелетно-мышечная и клеточная масса тела. Кроме этого, зафиксированы статистически значимые положительные корреляционные связи данных СМАД (среднее САД и ДАД днем и ночью) с таким показателем липидного спектра как концентрация ЛПОНП ($r=0,519$, $r=0,513$, $r=0,580$ и $r=0,492$ соответственно, $p<0,05$), при этом между параметрами среднего САД днем, вариабельности САД, ДАД и ЧСС отмечалась отрицательная корреляционная связь средней и значимой силы ($r=-0,517$, $r=-0,471$, $r=-0,468$ и $r=-0,477$ соответственно, $p<0,05$)

с уровнем ЛПВН. Интересно, что суточные профили САД и ДАД положительно коррелировали с уровнем глюкозы ($r=0,519$, $r=0,517$ соответственно, $p<0,05$), а ЧСС отрицательно коррелировала с уровнем ЛПНП, но положительно – с уровнем инсулина ($r=-0,470$, $r=0,525$ соответственно, $p<0,05$) (табл. 5).

Таким образом, у обследованных детей и подростков на фоне ожирения отмечается недостаточное снижение АД в ночные часы как со стороны САД, так и со стороны ДАД, при отсутствии клинически и статистически значимых отклонений в АД при разовых измерениях. По литературным данным отсутствие достаточного снижения АД ночью – сильный и независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности. У таких больных отмечается увеличение индекса массы миокарда левого желудочка, выше степень микроальбуминурии (ранний маркер поражения почек). Известно, что невмешательство в формирование АГ на фоне ожирения в детском возрасте при наличии семейного анамнеза по АГ (как у пациентов, включенных в данное исследование) однозначно будет способствовать прогрессированию дисрегуляции АД. Поэтому проведение СМАД на фоне ожирения целесообразно начинать использовать еще до того, когда впервые фиксируются цифры повышенного АД при разовых измерениях.

Исследование композиционного состава тела продемонстрировало тот факт, что объем как внутриклеточной, так и внеклеточной жидкости на фоне ожирения не отличался от данного показателя в контроле, что свидетельствует об отсутствии дефицита или задержки жидкости у детей на фоне избыточного накопления жировой ткани. Однако данные о том, что % скелетно-мышечной массы практически в 2 раза уменьшался при наборе веса, вероятно, может свидетельствовать о сокращении объема скелетных мышц, что, в свою очередь, уменьшает скорость основного обмена и способствует прогрессированию ожирения и его осложнений

Зафиксированное повышение концентрации инсулина на фоне ожирения по результатам данного исследования закономерно увеличивало индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, несмотря на нормогликемию. Данные показатели подтверждали формирование гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на фоне ожирения у детей обследованных групп. Известно, что инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия вызывают ряд неблагоприятных гемодинамических изменений, способствующих повышению уровня АД и развитию АГ. Очевидно, что указанные факторы могут развиваться в различных сочетаниях, но даже при незначительной выраженности у детей и подростков могут определять неблагоприятный сердечно-сосудистый профиль в более взрослом возрасте. Поэтому исследование уровня инсулина целесообразно проводить даже при нормогликемии на фоне ожирения.

Результаты корреляционного анализа между параметрами СМАД, гормонально-метаболическими показателями и характеристиками композиционного состава тела детей и подростков с ожирением

Table 5

Results of the correlation analysis between ABPM parameters, hormonal and metabolic parameters and characteristics of the body composition of obese children and adolescents

Показатели	САД день, мм рт.ст.	ДАД день, мм рт.ст.	САД ночь, мм рт.ст.	ДАД ночь, мм рт.ст.	Пульс. АД, мм рт.ст.	Вариабельность САД, мм рт.ст.	Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	ИВ САД, %	ИВ ДАД, %	Сут. про-филь САД	Сут. про-филь ДАД
Масса тела, кг	r=	0,587**	0,615**	0,718**	0,267	0,377	0,453	-0,024	0,374	0,607**	0,186	0,280
	p=	0,008	0,005	0,001	0,002	0,269	0,111	0,923	0,115	0,006	0,447	0,245
ОТ, см	r=	0,654**	0,740**	0,776**	0,776**	0,282	0,460*	0,266	0,386	0,627**	-0,087	0,137
	p=	0,002	0,000	0,000	0,000	0,242	0,048	0,270	0,103	0,004	0,723	0,575
ОБ, см	r=	0,588**	0,648**	0,780**	0,742**	0,288	0,426	0,230	0,397	0,613**	0,013	0,182
	p=	0,008	0,003	0,000	0,000	0,232	0,069	0,344	0,093	0,005	0,958	0,456
SDS ИМТ	r=	0,442	0,479*	0,439	0,359	0,170	0,297	0,035	0,115	0,398	0,204	0,251
	p=	0,058	0,038	0,060	0,131	0,488	0,216	0,886	0,640	0,092	0,402	0,301
Общ. белок, г/л	r=	0,326	0,245	0,126	-0,124	0,484*	0,166	0,194	0,496*	0,082	-0,465*	-0,301
	p=	0,173	0,311	0,608	0,612	0,036	0,498	0,426	0,031	0,738	0,045	0,210
Глюкоза, ммоль/л	r=	-0,422	-0,134	-0,336	0,061	-0,598**	-0,235	-0,153	-0,058	-0,292	0,519*	0,514*
	p=	0,072	0,584	0,159	0,804	0,007	0,334	0,531	0,813	0,225	0,023	0,024
ТГ, ммоль/л	r=	0,060	0,269	0,266	0,394	-0,263	0,369	0,214	-0,135	0,112	0,222	0,156
	p=	0,807	0,266	0,271	0,095	0,276	0,120	0,378	0,580	0,647	0,360	0,524
ХС, ммоль/л	r=	-0,193	-0,336	-0,175	-0,301	-0,046	-0,140	-0,228	-0,574	0,019	0,358	0,044
	p=	0,428	0,159	0,474	0,210	0,852	0,568	0,348	0,010	0,940	0,132	0,859
ЛПВП, ммоль/л	r=	-0,291	-0,517	-0,387	-0,372	0,131	-0,471	-0,477	-0,124	-0,201	0,015	0,046
	p=	0,227	0,019	0,102	0,117	0,594	0,042	0,039	0,614	0,409	0,950	0,853
ЛПОНП, ммоль/л	r=	0,519*	0,513*	0,580**	0,492*	0,247	0,281	0,239	0,300	0,648**	0,279	0,169
	p=	0,023	0,025	0,009	0,033	0,308	0,244	0,325	0,212	0,003	0,247	0,489
ЛПНП, ммоль/л	r=	0,033	-0,233	0,052	-0,091	0,104	-0,166	-0,470	-0,200	0,259	0,286	0,226
	p=	0,895	0,336	0,832	0,711	0,672	0,498	0,042	0,412	0,284	0,235	0,352
Инсулин, мкМЕ/мл	r=	0,018	0,330	0,121	0,139	-0,138	0,256	0,525*	0,322	0,037	-0,129	-0,260
	p=	0,943	0,167	0,622	0,571	0,574	0,291	0,021	0,179	0,880	0,597	0,282
Общая вода, кг	r=	0,670**	0,504*	0,688**	0,590**	0,566*	0,331	0,113	0,107	0,397	-0,266	-0,023
	p=	0,002	0,028	0,001	0,008	0,012	0,167	0,646	0,663	0,093	0,271	0,925

Показатели	САД, день, мм рт.ст.	ДАД, день, мм рт.ст.	САД ночь, мм рт.ст.	ДАД ночь, мм рт.ст.	Пульс АД, мм рт.ст.	Вариабельность САД, мм рт.ст.	Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	ИВ САД, %	ИВ ДАД, %	Сут. профиль САД	Сут. профиль ДАД
Внутриклеточная вода, кг	г= 0,670**	0,504*	0,688**	0,590**	0,566*	0,331	0,335	0,113	0,107	0,397	-0,266	-0,023
	р= 0,002	0,028	0,001	0,008	0,012	0,167	0,161	0,646	0,663	0,093	0,271	0,925
Внеклеточная вода, кг	г= 0,673**	0,502*	0,700**	0,597**	0,571*	0,333	0,341	0,101	0,111	0,399	-0,242	-0,002
	р= 0,002	0,029	0,001	0,007	0,011	0,163	0,153	0,680	0,652	0,091	0,317	0,992
Протеины	г= 0,682**	0,518*	0,683**	0,602**	0,565*	0,336	0,347	0,076	0,103	0,408	-0,243	0,037
	р= 0,001	0,023	0,001	0,006	0,012	0,160	0,145	0,757	0,675	0,083	0,315	0,882
Минералы	г= 0,682**	0,472*	0,616**	0,500*	0,620**	0,277	0,305	-0,013	0,140	0,422	-0,351	-0,074
	р= 0,001	0,041	0,005	0,029	0,005	0,252	0,204	0,959	0,568	0,072	0,141	0,764
Абс. содержание жир. ткани, кг	г= 0,149	0,247	0,542*	0,489*	0,060	0,502*	0,390	0,292	-0,057	0,266	0,240	0,066
	р= 0,543	0,308	0,017	0,034	0,808	0,029	0,099	0,225				
Тощая масса, кг	г= 0,670**	0,504*	0,688**	0,590**	0,566*	0,331	0,335	0,113				
	р= 0,002	0,028	0,001	0,008	0,012	0,167	0,161	0,646				
Безжировая масса тела, кг)	г= 0,670**	0,504*	0,688**	0,590**	0,566*	0,331	0,335	0,113				
	р= 0,002	0,028	0,001	0,008	0,012	0,167	0,161	0,646				
Скелетно-мышечная масса, кг	г= 0,659**	0,504*	0,661**	0,593**	0,549*	0,319	0,325	0,072				
	р= 0,002	0,028	0,002	0,007	0,015	0,183	0,174	0,771				
Клеточная масса тела	г= 0,630**	0,472*	0,658**	0,581**	0,530*	0,292	0,297	0,099				
	р= 0,004	0,041	0,002	0,009	0,020	0,225	0,217	0,688				

Примечание: Качественная характеристика силы связи:

■ от 0,3-0,5 - средняя

■ от 0,5-0,7 - значимая

■ от 0,7-0,9 - высокая

г - Коэффициент корреляции Спирмена;

р - значимость различий между показателями;

* - различия значимы при $p < 0,05$;

** - различия значимы при $p \leq 0,01$

Одним из новых предикторов риска развития ССЗ и косвенным признаком инсулинорезистентности рассматривается индекс TyG, который рассчитывается при помощи специальной формулы на основе тощаковых показателей триглицеридов и глюкозы крови. Опубликованные результаты метаанализа [9], посвященного изучению взаимосвязи между индексом TyG и частотой возникновения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) показали, что высокие показатели индекса TyG были связаны с наибольшим риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС в 1,95 раз, ишемического инсульта в 1,26 раз) по сравнению с пациентами с минимальным значением TyG (1,52), причем возраст, пол и диабетический статус пациентов не оказывали существенного влияния на показатель данного индекса. Существующий on-line калькулятор (<https://www.mdapp.co/tyg-index-calculator-359/>) интерпретирует 4,49 – как пороговый уровень для подтверждения инсулинорезистентности. Результаты нашего исследования показателя TyG на фоне ожирения у детей показали не только достоверное превышение в отличии от контрольной группы, но и превышение указанного порогового уровня как у мальчиков (4,64 [4,36;4,71], так и у девочек (4,58 [4,42;4,68]), что еще раз подтвердило формирование инсулинорезистентности.

Анализ результатов определения уровня биомаркеров в образцах крови показал, что статистически значимо высокие значения такого биомаркера, как NT-pro BNP, были получены в группе детей с ожирением. Это согласуется с рядом эпидемиологических и клинических исследований, показывающих, что у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью повышены уровень NT-pro BNP в плазме или сыворотке начиная со стадии бессимптомной левожелудочковой дисфункции [14].

Таким образом, TyG и pro-BNP2 продемонстрировали высокие концентрации у пациентов детского и подросткового возраста с ожирением и могут быть использованы как независимый прогностический параметр риска развития ССЗ при нормогликемии и отсутствии дислипидемии в стандартных биохимических исследованиях.

Недавние клинические исследования показали положительные корреляции между повышенными уровнями триметиламин-N-оксида (ТМАО) в плазме и повышенным риском возникновения наиболее часто встречаемых сердечно-сосудистых осложнений (АГ, атеросклероз). Патогенетически ТМАО провоцирует нарушения обратного захвата холестерина, ингибируя ключевой фермент синтеза желчных кислот – 7- α -гидроксилазу, и снижая таким образом образование желчных кислот из холестерина [12], в итоге сокращает поступление холестерина в просвет кишечника и способствует увеличению его концентрации в кровотоке. Но по результатам данного исследова-

ния на фоне ожирения концентрации ТМАО были ниже, чем у здоровых детей. Таким образом мы не получили подтверждения, что у детей и подростков с ожирением ТМАО может рассматриваться как биомаркер риска ССЗ.

Выводы: 1. Субклинические признаки формирования артериальной гипертензии при ожирении у детей и подростков обнаруживаются при суточном мониторинге АД даже при отсутствии признаков его повышении при разовых измерениях, что обосновывает включение данного диагностического метода в алгоритм мониторинга АД у детей с ожирением даже на фоне отсутствия признаков АГ при разовых измерениях для своевременной коррекции и мониторинга. 2. Формирование инсулинорезистентности и гиперинсулинемии при ожирении у детей и подростков целесообразно диагностировать с использованием показателей уровня инсулина, расчета индекса HOMA-IR, TyG даже на фоне тощаковой нормогликемии. 3. Обнаруженные корреляционные связи позволяют говорить о возможности коррекции вариабельности АД при изменении определенных параметров состава тела (снижении жировой массы и увеличении мышечной массы) и гормонально-метаболических показателей (снижении уровня гликемии, ЛНОНП, инсулина и повышении уровня ЛПВП). 4. Концентрации pro-BNP2 у детей с ожирением отмечалась выше, что требует уточнения состояния миокарда левого желудочка. 5. Уровень ТМАО показал более низкие показатели при ожирении у детей по сравнению со здоровыми сверстниками, что отличается от литературных данных по взрослой популяции и ограничивает использование ТМАО как биомаркера развития кардиоваскулярных осложнений при ожирении у детей.

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 поддержана грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых-докторов наук: - по соглашению № 075-15-2022-599 от 06.05.2022 по теме «Метаболический импринтинг как фактор нейроразвития детей и подростков с ожирением» (руководитель проекта – доктор медицинских наук, профессор М.В. Матвеева).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization, Regional Office for Europe. The European Health Report 2021. Taking stock of the health-related Sustainable Development Goals in the COVID-19 era with a focus on leaving no one behind: License: CC BY-NC-SA 3.0 [serial online]. Copenhagen; 2022 [cited 2023 Feb 11]. Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352137>. ISBN: 978-92-890-5754-7
2. Jacobs DR, Woo JG, Sinaiko AR, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular

- Events. *N Engl J Med.* 2022; 386(20): 1877-1888. DOI: 10.1056/NEJMoa2109191
3. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients.* 2021; 13(11): 4176. DOI: 10.3390/nu13114176
 4. Barroso WK, Souza AL. Obesity, Overweight, Body Adiposity and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 115(2): 172-173. DOI: 10.36660/abc.20200540
 5. Kim MS, Kim WJ, Khera AV, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3388-3403. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab454
 6. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Шубина Е.В., Александрова С.В. Возрастные особенности первичного ожирения у детей // *Практическая медицина.* – 2014. – № 9. – С. 126–130. [Maskova GS, Tchernaya NL, Shubina EV, Aleksandrova SV. Vozrastnyye osobennosti pervichnogo ozhireniya u detey [The age features of primary obesity in children]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2014; (9): 126-130. (In Russ.)].
 7. Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Батищева Г.А. и др. Характеристика уровня артериального давления у детей с различной массой тела // *Ожирение и метаболизм.* – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 27–34. [Chubarov TV, Peterkova VA, Batischeva GA, et al. Kharakteristika urovnya arterial'nogo davleniya u detey s razlichnoy massoy tela [Characteristics of blood pressure level in children with different body weight]. *Ozhirenie i metabolizm* [Obesity and metabolism]. 2022; 19(1): 27-34. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12721
 8. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. и др. Факторы риска и маркеры ночной гемодинамики для персонализированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей // *Педиатрическая фармакология.* – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 156–164. [Kozhevnikova OV, Namazova-Baranova LS, Margieva TV, et al. Faktory riska i markery nochnoy gemodinamiki dlya personifitsirovannoy profilaktiki serdechno-sosudistykh bolezney u detey [Night hemodynamic disorder risk factors and markers for patient-specific approach to cardiovascular disease prevention in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology]. 2017; 14(3): 156-164. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v14i3.1739
 9. Ding X, Wang X, Wu J, et al. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20(1): 76. DOI: 10.1186/s12933-021-01268-9
 10. Xu L, Wu M, Chen S, et al. Triglyceride-glucose index associates with incident heart failure: A cohort study. *Diabetes Metab.* 2022; 48(6): 101365. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101365
 11. Самойлова Ю.Г., Ворожцова И.Н., Олейник О.А. и др. Субклинические маркеры кардиометаболического риска у детей и подростков с ожирением // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* – 2020. – Т. 35, № 3. – С. 32–37. [Samoilova JG, Vorozhtsova IN, Oleynik OA, et al. Subklinicheskie markery kardiometabolicheskogo riska u detey i podrostkov s ozhireniem [Subclinical markers of cardiometabolic risk in obese children and adolescents]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny* [The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine]. 2020; 35(3): 32-37. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-3-32-37
 12. Brito AD, Hermsdorff HH, Filgueiras MS, et al. TAG-glucose (TyG) index in childhood: an estimate of cut-off points and the relation to cardiometabolic risk in 4- to 9-year-old children. *Public Health Nutr.* 2021; 24(9): 2603-2610. DOI: 10.1017/S1368980020000944
 13. Andraos S, Jones B, Lange K, et al. Trimethylamine N-oxide (TMAO) Is not Associated with Cardiometabolic Phenotypes and Inflammatory Markers in Children and Adults. *Curr Dev Nutr.* 2021; 5(1): nzaa179. DOI: 10.1093/cdn/nzaa179
 14. Алиева А.М. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии // *Атмосфера. Новости кардиологии.* – 2017. – № 1. – С. 26–31. [Alieva AM. Natriyureticheskie peptidy: ispol'zovanie v sovremennoy kardiologii [Natriuretic Peptides: Role in Current Cardiology]. *Atmosfera. Novosti kardiologii* [Atmosphere. Cardiology News]. 2017; (1): 26-31. (In Russ.)].
 15. Саперова Е., Вахлова И. Клиническое значение натрийуретических пептидов // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 117–127. [Saperova EV, Vakhlova IV. Klinicheskoe znachenie natriyureticheskikh peptidov [A clinical importance of natriuretic peptides in pediatric practice]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* [Cardiology and Cardiovascular Medicine]. 2017; 21(1): 117-127. (In Russ.)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-1-117-127

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

САМОРОДСКАЯ НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-9723-11; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, e-mail: samnatdoc@mail.ru

ЕЛИСЕЕВА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5275-3261; докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, e-mail: yeliseyeva@mail.ru

ХУАКО МАРИЕТ ШХАМБАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2129-8806; канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, e-mail: mariiet@yandex.ru

Реферат. Введение. Назначение антигипертензивной терапии у больных в условиях коморбидности гипертонической болезни и ревматоидного артрита с учетом активности последнего является актуальной проблемой, которая может стать причиной несоответствия гемодинамических эффектов назначенной терапии и характера существующих гемодинамических сдвигов у данной категории пациентов. **Цель исследования.** Оценка влияния 6-месячной антигипертензивной терапии препаратами различных классов на показатели гемодинамики у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ревматоидным артритом. **Материалы и методы.** Пациенты, удовлетворяющие критериям включения по возрасту ($58,6 \pm 6,4$ года), длительности гипертонической болезни II стадии ($11,2 \pm 1,6$ года), дебюту (в возрасте 45–64 лет) и стажу ($7,2 \pm 2,1$ года) ревматоидного артрита сформированы в три группы: I группа 277 пациентов с гипертонической болезнью II стадии (136 мужчин, 141 женщина); II группа 142 пациента (28 мужчин, 114 женщин) с гипертонической болезнью II стадии и ревматоидным артритом (в стадии клинико-лабораторной ремиссии); III группа 112 пациентов (20 мужчин, 92 женщины) с гипертонической болезнью II стадии и ревматоидным артритом (в стадии клинико-лабораторного обострения). Антигипертензивная терапия назначена врачами поликлиник. В качестве монотерапии препараты: лизиноприл, небиволол, лозартан, амлодипин, индапамид и нефиксированная комбинация лизиноприла и индапамида. Наблюдение осуществлялось на протяжении 6 месяцев. **Результаты и их обсуждение.** Контроль эффективности назначенной терапии через 6 месяцев был представлен у больных I и II групп положительной динамикой морфометрических и скоростных параметров, а у пациентов III группы показатели были менее значимыми и более отсроченными. **Выводы.** В динамику гемодинамических эффектов назначенной антигипертензивной терапии наличие ревматоидного артрита вносит дополнительные изменения, и определяется степенью активности заболевания и адекватностью базисной противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит.

Для ссылки: Самородская Н.А., Елисеева Л.Н., Хуако М.Ш. Влияния гипотензивной терапии на показатели гемодинамики у больных гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.49-57. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).49-57.

THE HYPOTENSIVE THERAPY IMPACT ON HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION COMBINED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

SAMORODSKAYA NATALYA A., ORCID ID: 0000-0002-9723-11; Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Internal Medicine Department, Kuban State Medical University, Health Care Ministry of Russia, Russia, 350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4, e-mail: samnatdoc@mail.ru

ELISEEVA LUDMILA N., ORCID ID: 0000-0002-5275-3261; Doctor of Medical Sciences, Professor of the Internal Medicine Department, Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4, e-mail: yeliseyeva@mail.ru

KHUAKO MARIET SH., ORCID ID: 0000-0003-2129-8806; Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Radiation Diagnostics Department, Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4, e-mail: mariiet@yandex.ru

Abstract. Introduction. The appointment of antihypertensive therapy in patients with comorbidity of primary hypertension and rheumatoid arthritis, considering the activity of rheumatoid arthritis is not always specified, and therefore is an urgent issue that may cause a discrepancy between the hemodynamic influence of the prescribed therapy and the nature of existing hemodynamic shifts in this category of patients. **Aim.** Impact evaluation of the 6-month antihypertensive therapy with drugs of various classes on the hemodynamic parameters of the circulatory system in patients with hypertension stage II combined with rheumatoid arthritis, including its activity. **Material and methods.** Patients complying the inclusion criteria by age (58.6 ± 6.4 years), hypertension duration (11.2 ± 1.6 years), debut (aged 45-64 years) and rheumatoid arthritis experience (7.2 ± 2.1 years) were formed into three groups: Group I included 277 patients with hypertension stage II (136 men, 141 women); Group II consists of 142 patients (28 men, 114 women) with hypertension stage II and rheumatoid arthritis (in the stage of clinical and laboratory remission); and in Group III there were 112 patients (20 men, 92 women) with hypertension stage II and rheumatoid arthritis (in the stage of clinical and laboratory exacerbation). Antihypertensive therapy was administered by polyclinic physicians. Lisinopril, nebivolol, losartan, amlodipine, indapamide and an unfix combination of lisinopril and indapamide were prescribed as monotherapy drugs. The follow up period has lasted for 6 months. **Results and discussion.** Effectiveness control of the prescribed therapy in 6 months was presented in patients in Groups I and II with positive dynamics of morphometric and velocity parameters, in patients in Group III, the indicators were less significant and more delayed. **Conclusion.** Rheumatoid arthritis presence adds additional changes in the dynamics of the hemodynamic influence of the prescribed

antihypertensive therapy, and is determined by the activity degree of the disease and the adequacy of basic anti-inflammatory therapy.

Key words: antihypertensive therapy, arterial hypertension, rheumatoid arthritis.

For reference: Samorodskaya NA, Eliseeva LN, Huako MS. The hypotensive therapy impact on hemodynamic parameters in patients with hypertension combined with rheumatoid arthritis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 49-57. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).49-57.

Введение. Гипертоническая болезнь (ГБ), заболевание являющееся важным фактором, определяющим высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что делает его одной из самых значимых проблем медицины [1]. На сегодняшний день актуальной является проблема коморбидности ГБ и ревматоидного артрита (РА). С одной стороны, из-за того, что РА - заболевание с достоверно высокой вероятностью формирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) вследствие ускоренного развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и атеросклероза, что является основной причиной летальных исходов у данной категории пациентов [2]. С другой, подбор гипотензивной терапии осуществляется в условиях постоянного приёма базисной противовоспалительной терапии (БПВТ), глюкокортикостероидов (ГКС), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), значительная часть которых может не только затруднять эффективный контроль артериальной гипертензии (АГ), но и способствовать её развитию [3]. Назначение антигипертензивной терапии (АГТ) у больных в условиях коморбидности ГБ и РА с учетом активности последнего является актуальной проблемой, которая может стать причиной несоответствия гемодинамических эффектов назначенной терапии и характера существующих гемодинамических сдвигов у данной категории пациентов. В настоящее время отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) касательно использования гипотензивных препаратов у больных с РА, что в свою очередь затрудняет выбор и не позволяет определить предпочтение того или иного класса в уменьшении и развития риска ССО [4].

Цель исследования. Оценка влияния 6-месячной АГТ препаратами различных классов на показатели гемодинамики у больных ГБ II стадии в сочетании с РА.

Материалы и методы. Включены в исследование 531 пациент (347 женщин, 184 мужчин), в возрасте $58,6 \pm 6,4$ года с диагнозом ГБ II стадии, 1-2 степени, риск II, III, с продолжительностью заболевания >10 лет и в условиях коморбидности с РА 254 пациента со стажем заболевания $7,2 \pm 2,1$ года и дебютом в возрасте 45–60 лет. Женщины, включенные в исследования, были в менопаузальном периоде, без клинически выраженных проявлений климактерического синдрома. Включённые в исследования пациенты с индексом массы тела (ИМТ) >30 соот-

ветствовали ожирению по ВОЗ (I группа-48,4%, II группа-57,7%, III группа-100%). Основанием для постановки диагноза РА явились критерии ACR/EULAR (2010г), ГБ-классификация ВОЗ/МОАГ в модификации РКО 2019г. У пациентов II и III групп диагноз ГБ установлен до диагноза РА. Пациенты были распределены в три группы, после подписания информированного согласия:

I группа 277 пациентов (141 женщина, 136 мужчин) ГБ II стадии, 1-2 степени, риск II, III;

II группа 142 пациента (114 женщин, 28 мужчин) ГБ II стадии, 1-2 степени, риск II, III, в условиях коморбидности с РА в состоянии клинико-лабораторной ремиссии последнего (DAS 28 - $2,4 \pm 1,2$, ВАШ - $39,0 \pm 2,8$ мм, утренняя скованность $1,2 \pm 1,4$ часов). Из них 83,1% серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 46% положительны по наличию антител к циклическому цитруллин содержащему пептиду (АЦЦП) (+), 72% имеют I-II рентгенологическую стадию, 39% -функциональную недостаточность суставов I функционального класса (ФК), 61% -II ФК. Внесуставные проявления (16,9%): гипотрофия мышц (7%), ревматоидные узелки (6,3%), склерит (2,8%).

III группа (сравнения) 112 больных (92 женщины, 20 мужчин) ГБ II стадии, 1-2 степени, риск II, III, в условиях коморбидности с РА в состоянии клинико-лабораторного обострения (DAS 28 - $7,2 \pm 1,8$, ВАШ - $78,9 \pm 3,8$ мм, утренняя скованность $3,8 \pm 1,6$ часа, HAQ - $1,97 \pm 0,6$). Из них 83,3% серопозитивны по РФ, 78% АЦЦП (+), 72,3% имеют II-III рентгенологические стадии, 27,7% - функциональную недостаточность суставов II ФК, 72,3% - III ФК. Внесуставные проявления (34,8%): гипотрофия мышц - (20,5%), ревматоидные узелки - (23,2%), анемия - (100%), кожный васкулит - (1,8%),

Пациентам врачами поликлиник с ГБ II стадии, степень 2, риск 2 были назначены в виде монотерапии: небиволол (средняя доза $7,2 \pm 2,8$) - 97 больным (I группа - 51, II группа - 28, III группа - 18); лизиноприл (средняя доза $15,9 \pm 4,1$) - 92 больным (I группа - 50, II группа - 24, III группа - 18); лозартан (средняя доза $84,5 \pm 15,5$) - 69 больным (I группа - 30, II группа - 21, III группа - 18); амлодипин - 86 больным (I группа - 44, II группа - 23, III группа - 19); индапамид (средняя доза 1,5мг) - 86 больным (I группа - 45, II группа - 23, III группа - 18). Комбинация (нефиксированная) лизиноприла и индапамида в дозе $8,1 \pm 1,9/1,5$ мг/сут. назначена 101 пациенту (I группа - 57, II группа - 23, III группа - 21) с ГБ II стадии, степень 2, риском 3. Наблюдение на

фоне АГТ осуществлялось на протяжении 6 месяцев с проведением повторных обследований через 1, 3 и 6 месяцев и регулярным контролем над их состоянием (по телефону). В исследование включены пациенты, достигшие целевого уровня артериального давления (АД) в течение первых трех месяцев АГТ. Больным, имеющим по результатам биохимического анализа крови (БАК) дислипидемию, в поликлинике по месту жительства назначен Аторвастатин, (средняя доза $18,4 \pm 2,1$ мг/сут.). Пациенты II группы, находившиеся в стадии клинико-лабораторной ремиссии, исходно получали БПВТ в виде метотрексата (МТ) (средняя доза $7,5 \pm 2,5$) (100%). Пациентам III группы, находящимся в стадии клинико-лабораторного обострения, терапия была назначена в поликлинике по месту жительства и включала МТ (100%) в дозе $25,5 \pm 4,5$, согласно рекомендациям (EULAR, 2013г) [5]. В исследования включались пациенты, положительно реагирующие на БПВТ в первые три месяца. Из НПВП, был назначен в режиме «по требованию» нимесулид (средняя доза $150,0 \pm 50,0$ мг/сут). Обследование больных осуществляли в амбулаторных условиях, проводились: физикальный осмотр, лабораторные тесты (биохимические и гематологические стандартными методами). Для определения фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина 10 (ИЛ-10) и ФНО- α /ИЛ-10 использован метод иммуноферментного анализа. Биохимическим методом определяли бета-адренорецепцию клеточных мембран эритроцитов (β -АРМ) для оценки активности симпатoadреналовой системы [6]. У больных с РА для оценки боли использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), разработанную Huskisson E.C. Для оценки активности РА применяли Disease activity score (DAS) по результатам исследования 28 суставов (DAS28). Исследование Эхо-КГ выполнено на аппарате ультразвуковом SIEMENS ACUSONSC 2000 (Германия) датчиком 3,5 МГц. Изучение почечного кровотока проводили с помощью аппарата ультразвукового «PHILIPS» HD-11XE (США) датчиком 2,5-5 МГц в режиме триплексного сканирования. Электрокардиограмма по Холтеру (ХМЭКГ) выполнена на аппарате Schiller MT-101 (Швейцария) с анализом и автоматическим расчетом стандартных показателей и средней длительности скорректированного интервала QT. Электрокардиография (ЭКГ) осуществлялась на аппарате Siemens-Sicard (Германия). Дополнительно на аппарате «МнСДП-2» (Россия) проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). Всем пациентам, включенным в исследование, определяли риск ССО по шкале SCORE. Использовали шкалу самооценки Ч.Д. Спилбергера для оценки уровня реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ). Показатель качества жизни (КЖ) оценивали путем использования анкеты разработанной А.Г. Гладковым. Исключались пациенты: с симптоматической АГ, непереносимостью и регулярным приемом АГТ, пациенты, принимающие психотропные препараты, ХСН выше I ФК и с заболеваниями, влияющими на сосудистые и общерегуляторные показатели.

Статистическая обработка: Для оценки статистической значимости различий средних величин применяли t-критерий Стьюдента соответственно для зависимых и независимых выборок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Между признаками для оценки связи использовался корреляционный анализ (коэффициент корреляции r Спирмена). При $r \leq 0,25$ корреляцию считали слабой, $0,25 < r \leq 0,75$ – умеренной, при $r \geq 0,75$ корреляция оценивалась, как сильная. Обработку полученных статистических данных проводили на компьютере «Intel Celeron-1800», с помощью программы «STATISTICA 6.0» («StatsoftInc.», США). Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено комитетом по этике федерального государственного высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 47 от 20.01.2017 г.

Результаты и их обсуждение. Исходно максимально высокие показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) выявлены у пациентов III группы ($86,4 \pm 2,1$), в 1,2 раза превышающие значения пациентов I группы ($71,4 \pm 0,4$) и в 1,1 раза значения пациентов II группы ($72,3 \pm 0,4$). Частота сердечных сокращений, являясь клиническим маркером высокой активности симпатoadреналовой системы (САС), ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой смертности у данной категории пациентов. Выявлена прямая корреляционная зависимость у пациентов III группы между ЧСС и уровнем диастолического АД (ДАД) ($r = 0,52$ $p = 0,01$). В условиях АГТ (6 месяцев) у пациентов I, II и III групп выявлено уменьшение уровня ЧСС на фоне приема лизинаприла (на 3,6%, на 3,4% и на 1,8% соответственно), лозартана (на 3,4%, на 3,3% и на 1,6%) и небиволола (на 5,6%, на 5,2% и на 2,8%) и повышение уровня ЧСС на фоне терапии индапамидом (на 3,6%, на 3,8% и на 4,2%) и амлодипином (на 3,0%, на 3,1% и на 3,6%) в сравнении с исходными показателями. По данным СМАД у пациентов I и II групп монотерапия сопровождалась стабилизацией уровня АД за время первого месяца наблюдения с достижением целевого к третьему месяцу и сохранением достигнутого результата до завершения исследования. В условиях комбинированной терапии достижение целевого уровня АД отмечено в период первого месяца наблюдения. Несмотря на имеющийся прогресс, по многим направлениям при РА остаются до конца неизученными особенности изменения показателей СМАД, что вероятно связано с одной стороны с многообразием методов антиревматической терапии, с другой - степенью активности заболевания. Именно СМАД максимально информативно отражает взаимосвязь между ассоциированными клиническими состояниями (АКС), поражением органов мишеней (ПОМ) и уровнем САД и ДАД [7]. В первые два месяца АГТ в III группе, суточный профиль АД характеризовался отсутствием положительной динамики со стороны временных

индексов САД и ДАД и вариабельности ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), а также отсутствие в ночные часы адекватного снижения уровня АД. Отягощающим в терапии РА является применение НПВП, которые снижают эффективность АГТ, а в случае необходимого увеличения дозы повышают уровень, как САД, так и ДАД [8]. Опираясь на результаты многочисленных РКИ, наибольшему риску подвержены пациенты уже имеющие в анамнезе АГ, особенно при условии недостаточного контроля уровня АД [9]. У пациентов III группы выявлена обратная корреляционная зависимость влияния НПВП (селективного ингибитора ЦОГ-2, нимесулида) на ночной уровень САД и ДАД ($r = -0,43$, $r = -0,40$, $p = 0,001$). У 81% пациентов III группы принимающих монотерапию достижение целевого уровня АД потребовало увеличения дозы гипотензивной терапии (лизиноприл $15,9 \pm 4,1$ мг/сут., небиволол $7,2 \pm 2,8$ мг/сут., лозартан $84,5 \pm 15,5$ мг/сут.) за исключением амлодипина, что объясняется отсутствием влияния группы блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) на каскад синтеза вазодилатирующих пептидов и простаглицина [10]. Тем не менее, действие НПВП на сердечно-сосудистую систему (ССС) нельзя считать однозначной. С одной стороны они вызывают большое количество побочных эффектов, но с другой, подавляя воспаление и купируя боль, они способствуют не только улучшению КЖ, но и уменьшению риска развития кардиоваскулярных заболеваний [8]. Исходно самые низкие значения показателя КЖ определены у пациентов III группы ($28,1 \pm 3,5$), что на 33,7% ниже, чем у пациентов I группы ($42,4 \pm 1,2$) и на 29,9% - чем у пациентов II группы ($40,1 \pm 2,3$). Оценка по шкале Д. Спилбергера ЛТ и РТ у пациентов III группы показала, что их значения были выше в сравнении с пациентами I группы (на 43,4%, на 46,4% соответственно) и II (на 31,8%, на 32,1%), что в совокупности со снижением КЖ определяет психо-эмоциональные нарушения и нейровегетативные (вазомоторные) расстройства у данной группы больных. На фоне АГТ и БПВТ у больных III группы отмечено улучшение КЖ через 6 месяцев (на 19,2%), при отсутствии достоверных изменений со стороны ЛТ и РТ.

По шкале SCORE очень высокий риск ССО обнаружен в III группе ($6,2 \pm 4,9$) пациентов с ГБ II стадии, 1-2 степени, риск II, III, в условиях коморбидности с РА в состоянии клинико-лабораторного обострения в сравнении с I ($3,8 \pm 2,6$) и II ($4,5 \pm 3,1$) группами. Эти результаты добавляют важную информацию о необходимости регулярного контроля активности РА, не только для уменьшения выраженности болевого синдрома и ревматизации функций, но с целью уменьшения риска ССЗ. Исходно по данным СМАД, как в дневное время вариабельность САД (ВСАД) достигала значимых различий и была выше у больных III группы ($18,8 \pm 0,4$ мм. рт.ст.), в сравнении с больными I (на 10,6%) и II групп (на 8,5%), так и в ночное время (на 11,1% и на 6,5% соответственно) (табл. 1). По показателям вариабельности ДАД (ВДАД) отмечалась аналогичная картина в дневное (на 9,4%, на 7,2% соответственно) и ночное время (на 12,6%, на 12,0% соответственно) (табл.1).

У пациентов III группы ВДАД линейно зависела от активности боли по ВАШ, ($p < 0,05$). Через 6 месяцев у пациентов I и II групп выявлено статистически значимое снижение показателей ВСАД, ВДАД в дневное и ночное время, как на фоне монотерапии, так и комбинированной терапии (табл. 1). В III группе статистически значимое снижение ВСАД (днем с $18,8 \pm 0,4$ до $16,1 \pm 0,1$ мм.рт.ст.; ночью – с $18,5 \pm 0,6$ до $16,3 \pm 0,3$ мм.рт.ст.); и ВДАД (днем с $18,5 \pm 0,2$ до $16,3 \pm 0,1$ мм.рт.ст.; ночью – с $18,0 \pm 0,06$ до $14,0 \pm 0,1$ мм.рт.ст.) отмечено у пациентов с нефиксированной комбинацией лизиноприла и индапамида (табл.1). Тема взаимосвязи между уровнем АД и активностью РА на сегодняшний день остается недостаточной изученной и противоречивой. Так в исследовании Никитиной Н.М. показано, что АГ достоверно чаще наблюдается у пациентов с высокой степенью активности РА (61,8%), чем с низкой (18%) ($p < 0,01$) [7]. В работе V.F.Panoulas отмечено отсутствие существенных различий в тяжести и активности РА у больных с АГ и без неё [11]. Мало изученным остается связь между ночным снижением уровня АД и активностью заболевания РА. Настоящее исследование показало, что более высокая активность РА была связана с более низким ночным падением АД, а не дневным. Так в III группе, исходно отмечено наличие профиля «over dipper» САД 5,7% и ДАД 7,7%. В среднем по группе снижение ночного уровня САД составило $11,3 \pm 4,2\%$ (от $124,2 \pm 18,6$ мм рт. ст. до $110,1 \pm 17,8$ мм рт.ст. ($P = 0,02$)). По достижению целевого уровня АД установлено уменьшение числа пациентов с профилем non dipper» (I группа САД на 20,2%, ДАД на 19,3%; II группа на 18,4% и на 18,1% соответственно; III группа на 15,2% и на 16,1% соответственно) и отсутствие «night picker» (в I, II, III группах) и «over dipper» (в III группе), на фоне увеличения числа пациентов с профилем «dipper» (I группа САД на 24,6%, ДАД на 24,1% II группа на 23,4% и на 23,1% соответственно; III группа на 16,5% и на 17,2% соответственно) по сравнению с исходными данными. Через три месяца БПВТ пациенты III группы достигли клинической стабилизации состояния (DAS28 $3,0 \pm 1,1$, ВАШ $50,1 \pm 3,8$ мм., утренняя скованность $35,2 \pm 5,8$ мин.), снижение активности процесса по анализу традиционных маркеров воспаления (СОЭ $23,5 \pm 1,5$, СРБ $7,2 \pm 1,8$), что соответствует умеренной степени активности заболевания. Выявлена прямая корреляционная зависимость у пациентов III группы уровня САД и ДАД с показателями лабораторной активности РА (СОЭ ($r = 0,6$, $p = 0,03$), ФНО α ($r = 0,4$, $p = 0,03$), СРБ ($r = 0,65$, $p = 0,02$), β -АРМ ($r = 0,62$, $p = 0,03$). У пациентов с высокой вариабельностью АД (III группы) отмечены более выраженные изменения со стороны функции эндотелия. При оценке баланса про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α /ИЛ-10) в III группе определен сдвиг в сторону провоспалительного цитокина ФНО- α в сравнении с пациентами I и II групп и определена отрицательная корреляционная связь между концентрацией ФНО- α и показателем отношения пика Е к пику А (Е/А) ($r = -0,37$; $p = 0,04$). Через 6 месяцев на фоне комбинированной тера-

Данные суточного мониторирования артериального давления у пациентов I, II и III групп исходно и через 6 месяцев антигипертензивной терапии лизиноприлом и нефксирированной комбинацией лизиноприла и индапамида (M±m)

Indicators of blood pressure daily monitoring in patients of Groups I, II and III initially and in 6 months of antihypertensive therapy with lisinopril and an unfixed combination of lisinopril and indapamide (M±m)

Показатели	I группа (n = 277)			II группа (n = 142)			III группа (n = 112)		
	исходно	через 6 мес		исходно	через 6 мес		исходно	через 6 мес	
		лизиноприл (n=50)	лизиноприл индапамид (n=57)		лизиноприл (n=24)	лизиноприл индапамид (n=23)		лизиноприл индапамид (n=21)	
СрДАД(мм.рт.ст/сут)	90,4±0,8#	80,1±0,07†	78,3±3,0†	90,6±2,1#	80,2±0,01†	79,2±0,5†	96,8±1,1#♦	80,6±0,04†	80,6±0,04†
СрСАД(мм.рт.ст/сут)	159,4±1,3#	130,5±0,1†	129,5±4,3†	160,5±1,2#	130,8±1,4†	130,0±3,2†	168,3±1,2#♦	132,1±3,1†	132,1±3,1†
ДАДн(мм.рт.ст)	87,9±0,07#	72,9±0,5†	70,1±0,6†	88,4±0,9#	73,1±1,1†	70,3±1,4†	92,7±1,1#♦	72,3±0,4†	72,3±0,4†
САДн(мм.рт.ст)	140,2±0,7#	123,2±0,04†	120,0±0,8†	141,3±1,2#	123,8±3,3†	120,0±3,2†	150,1±1,2#♦	121,0±0,5†	121,0±0,5†
ВДАДн(мм.рт.ст)	16,3±0,4#	15,0±0,03	14,2±0,1†	16,7±0,2#	15,3±0,03†	14,7±1,1†	18,0±0,4#♦	15,6±0,2†	15,6±0,2†
ВСАДн(мм.рт.ст)	16,8±0,3#	15,1±0,4†	14,4±1,2†	17,2±0,05#	15,6±0,4†	14,9±0,2†	18,8±0,4#♦	16,1±0,1†	16,1±0,1†
ДАДдн(мм.рт.ст)	91,6±0,6#	82,3±1,1†	81,1±1,5†	92,0±1,1#	82,5±2,1†	81,3±1,4†	97,2±1,3#♦	82,3±0,2†	82,3±0,2†
САДдн(мм.рт.ст)	163,2±1,1#	133,7±1,2†	130,4±5,2†	164,1±0,8#	134,0±2,5†	132,4±1,4†	170,5±1,4#♦	133,1±3,0†	133,1±3,0†
ВДАДн(мм.рт.ст)	16,0±0,2#	13,1±0,4†	12,6±0,2†	16,2±0,4#	14,7±0,3†	13,0±0,2†	18,0±0,06#♦	14,1±0,1†	14,1±0,1†
ВСАДн(мм.рт.ст)	16,4±0,1#	15,1±0,2†	14,5±0,3†	17,3±0,02#	16,1±0,3†	15,1±0,5†	18,5±0,2#♦	16,3±0,1†	16,3±0,1†
ИВДАДдн (%)	48,9±0,01#	37,5±0,02†	32,3±0,5†	49,4±0,3#	38,2±0,1†	32,8±0,5†	60,7±0,4#♦	41,1±0,3†	41,1±0,3†
ИВСАДдн (%)	68,4±0,4#	56,8±0,3†	50,1±0,6†	70,1±0,4#	60,1±0,2†	52,3±0,7†	81,2±0,02#♦	56,4±0,8†	56,4±0,8†
ИВДАДн (%)	56,1±0,3#	37,8±0,6†	31,5±0,9†	56,4±0,4#	38,0±0,1†	32,0±0,7†	64,3±0,4#♦	36,1±0,5†	36,1±0,5†
ИВСАДн (%)	76,1±0,1#	51,6±0,2†	44,8±0,8†	76,8±0,5#	52,1±0,3†	45,1±0,4†	85,4±0,3#♦	52,3±0,02†	52,3±0,02†

Примечание: САДдн и ДАДдн средненежные колебания САД и ДАД; СрСАД и СрДАД - средние значения суточного САД и ДАД; ИВСАД и ИВДАД - индекс времени САД и ДАД днём (дн) и ночью (н), ВСАД и ВДАД вариабельность САД и ДАД днём (дн) и ночью (н);

Значком отмечены: # - изменения в сравнении с группой практически здоровых (p < 0,05);

* - изменения исходных показателей между I и III группами (p < 0,05);

♦ - изменения исходных показателей между II и III группами (p < 0,05);

† - изменения в группах между исходными показателями и через 6 месяцев терапии (p < 0,05)

пии у пациентов I и II групп статистически значимо уменьшались показатели: ИЛ-10 (на 7,2%, на 6,4% соответственно) и ФНО- α /ИЛ-10 (на 6,7%, на 5,6% соответственно). Исходно, максимально высокие значения показателя β -АРМ выявлены у пациентов III группы (64,1 \pm 0,3) в 1,7 раз превышающие значения пациентов I группы (37,2 \pm 0,4) ($p < 0,001$) в 1,6 раз значения пациентов II группы (41,3 \pm 0,2) ($p < 0,001$) и являющиеся следствием гиперсимпатикотонии, ассоциирующиеся при РА с ПОМ. Снижение уровня этого показателя в III группе (36,1 \pm 0,2) ($p < 0,05$) через 6 месяцев наблюдения получено в группе комбинированной АГТ. Хроническая гиперсимпатикотония ускоряет ремоделирование сосудов и вызывает возможность более раннего развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с РА [12]. Анализ исходных результатов ЭХОКГ показал наличие у пациентов I, II и III групп в 100% случаев ГЛЖ со следующими ти-

пами ремоделирования: концентрическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) (13,0 %, 36,5% и 32,8%), концентрическая ГЛЖ (87,0%, 47,3% и 47,8% соответственно). У пациентов II и III групп имела место эксцентрическая ГЛЖ (9,1% и 10,2% соответственно) и смешанный тип ГЛЖ (7,1% и 9,2% соответственно). Перераспределение типов ГЛЖ через 6 месяцев АГТ не установлено, что вероятно связано с непродолжительным временем наблюдения. По результатам ЭХОКГ через 6 месяцев значимые статистические изменения касались пациентов I и II групп на фоне приема всех препаратов, включенных в исследование, а у пациентов III группы только на фоне комбинированной терапии (табл.2). Динамика показателей, приведенных в таблице по трем группам в условиях приема комбинированной терапии, отражала улучшение структурного и функционального состояния сердца (табл.2).

Таблица 2

Показатели морфометрические у больных I, II и III групп исходно и через 6 месяцев антигипертензивной терапии (M \pm m)

Table 2

Primary morphometric measures in patients in Groups I, II and III and in 6 months following the antihypertensive therapy (M \pm m)

Показатели	Практически здоровые (n=56)	I группа (n=277)		II группа (n =142)		III группа (n =112)	
		исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
КСР ЛЖ, мм	33,1 \pm 0,2	41,6 \pm 1,4*	39,8 \pm 1,6*	43,4 \pm 1,1*	41,5 \pm 1,2*	46,2 \pm 1,4*	44,1 \pm 1,8*
КДР ЛЖ, мм	44,1 \pm 0,6	51,8 \pm 1,4*	48,6 \pm 1,0*	52,6 \pm 2,5*	50,8 \pm 3,4*	54,2 \pm 2,8*	52,8 \pm 1,3*
ИММЛЖ г/м ²	77,2 \pm 0,9	116,3 \pm 0,5*	113,2 \pm 0,2* [□]	118,3 \pm 0,2*	115,1 \pm 0,4* [□]	121,8 \pm 0,2*	118,8 \pm 0,3* [□]
ТМЖП см	8,6 \pm 0,3	11,4 \pm 0,1*	10,2 \pm 0,2* [□]	11,2 \pm 0,3*	10,1 \pm 0,4* [□]	11,8 \pm 0,4*	10,7 \pm 0,2* [□]
ЗСЛЖ см	8,3 \pm 0,5	11,4 \pm 0,4*	10,1 \pm 0,1* [□]	11,8 \pm 0,4*	10,6 \pm 0,3 [□]	12,2 \pm 0,1*	11,1 \pm 0,3* [□]
ФВ %	64,2 \pm 0,3	58,9 \pm 1,2*	60,1 \pm 1,8*	60,0 \pm 1,2*	61,1 \pm 1,4	56,2 \pm 1,3	58,9 \pm 1,8
IVRT	76,2 \pm 1,2	89,4 \pm 1,2*	89,0 \pm 1,3*	90,1 \pm 1,6*	89,1 \pm 2,4*	90,6 \pm 2,3*	90,0 \pm 2,1*
Е/А	0,98 \pm 0,03	0,77 \pm 0,02*	0,89 \pm 0,03* [□]	0,75 \pm 0,01*	0,86 \pm 0,04* [□]	0,73 \pm 0,02*	0,82 \pm 0,03* [□]
Индекс Соколова – Лайона, мм	26,2 \pm 0,8	35,6 \pm 0,4*	35,0 \pm 2,1	36,0 \pm 1,1	35,8 \pm 1,4	36,4 \pm 1,5	36,0 \pm 1,3
Корнельское произведение мм \times мс	2117 \pm 102,4	2458 \pm 102,3*	2449 \pm 101,1*	2512 \pm 110,4*	2507 \pm 101,3*	2611 \pm 104,3*	2602 \pm 105,1*
QTс сутки мс	330 \pm 3	350 \pm 5*	348 \pm 3*	410 \pm 3*	408 \pm 4*	445 \pm 2*	444 \pm 2*
Экстрасистолия	-	1(1,0%)	1(1,4%)	8 (1,4%)	6 (1,5%)	12(3,1%)	10(2,9%)

Примечание: ТМЖП- толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ- задняя стенка левого желудочка, КСР- конечный систолический размер левого желудочка, КДР- конечный диастолический размер левого желудочка, ФВ- фракция выброса, ИММЛЖ- индекс массы миокарда левого желудочка, IVRT– время изоволюмического расслабления, Е/А- отношение пика Е к пику А.

Значком отмечены: *-изменения по сравнению со здоровыми (при $p < 0,05$);

□-изменения в группах между исходными показателями и через 6 месяцев терапии ($p < 0,05$).

В сравнении с исходными данными у пациентов I, II и III групп определено увеличение соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (Е/А на 13,4%, на 12,7%, на 10,9% соответственно) и уменьшение индекса массы миокарда лево-

го желудочка (ИММЛЖ на 2,7%, на 2,7%, на 2,4% соответственно), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП на 10,5%, на 9,8%, на 9,3% соответственно), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ на 11,4%, на 10,2%, на 9,0% соответственно) (табл.2). Выявлена прямая корреляционная

зависимость у пациентов III группы между массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ВДАД ночного ($r=0,54$ $p=0,01$), что указывает на наличие отрицательного прогноза у пациентов с повышенной ВДАД. В соответствии с правилами включения пациентов в исследования фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) исходно была в пределах нормальных значений у пациентов всех трех групп, не изменялась на фоне лечения (табл.2). По результатам исследования увеличение таких показателей, как индекс Корнелла в большей степени ассоциировался с женским полом и высоким индексом массы тела, а показатель Соколова-Лайона с нормальной массой тела и мужским полом. В нашей работе величина скорректированного интервала QTc>440 мс была выше у пациентов III группы (в 1,2 раза) ($p<0,05$), на момент включения которые не получали БПВТ и находились в стадии клинико-лабораторного обострения в сравнении с пациентами I группы, что говорит о высоком риске ССО. У больных III группы установлена прямая корреляционная зависимость между величиной интервала QTc и уровнем ДАД ($r=0,19$, $p<0,05$), уровнем САД ($r=0,24$, $p<0,05$), средней ЧСС ($r=0,20$, $p<0,05$) и обратная корреляционная зависимость между величиной интервала QTc и DAS28 ($r = -0,19$, $p < 0,005$), СРБ ($r = -0,16$, $p < 0,005$). По результатам ХМЭКГ в исследуемых группах достоверных изменений со стороны: индекса Соколова-Лайона, Корнельского произведения, интервала QT за время наблюдения не получено. У пациентов III группы (у 37,4%) на фоне проводимой терапии сохранялась единичная экстрасистолия, без четкой связи с тем или иным АГП. По результатам популяционных и эпидемиологических исследований субклинические нарушения функции почек являются ранним независимым фактором ССО [13]. К «почечным» маркерам не-

гативного прогноза кардиоренального континуума относят повышение микроальбуминурии (МАУ) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Величину СКФ (рассчитанную по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI)) соответствующую С3а стадии хронической болезни почек (ХБП) выявили у 21% во II группе и у 52% в III группе пациентов. У остальных включенных в исследования имела место С2 стадия ХБП. У пациентов III группы определена прямая корреляционная зависимость между СКФ и уровнем СОЭ ($r=0,19$, $p<0,05$) и индексом DAS28 ($r=0,22$, $p<0,05$). В группах обследуемых пациентов исходно выявлено увеличение МАУ в разной степени выраженности. Среднее значение показателя достаточно высокими оказались в III группе ($132,8\pm 0,5$ мг/сут.) с максимальным уменьшением его значений через 6 месяцев на фоне комбинированной терапии ($124,2\pm 0,3$ мг/сут.) ($p>0,05$). Через 6 месяцев в группе комбинированной терапии у пациентов I и II групп определено статистически значимое снижение уровня креатинина (на 11,2% и на 9,8% соответственно), МАУ (на 12,1% и на 10,9%) и повышение СКФ (на 11,6% и на 9,4%), по сравнению с исходными данными. На статус периферической и центральной гемодинамики активно влияет нарушение, возникающее на уровне почечного кровообращения. Являясь непосредственно органом-мишенью, почки способствуют прогрессированию ГБ [14]. Изменения в почечных сосудах, возникающие уже на ранних стадиях заболевания, в большинстве своем длительное время значимо не отражаются на их функции, поэтому возрастает значение визуализирующих методов диагностики сосудистого русла [15].

По данным УЗИ значимые статистически изменения почечного кровотока на уровне основной почечной и сегментарных артерий, касались толь-

Таблица 3

Параметры данных по внутрпочечным артериям исходно и через 6 месяцев терапии нефиксированной комбинацией лизиноприла и индапамида ($M\pm m$) у больных I, II, III групп

Table 3

Parameters of intrarenal artery data at baseline and in 6 months of therapy with an unfixed combination of lisinopril and indapamide ($M\pm m$) in patients in Groups I, II, III

Показатель	Практически здоровые (n=56)	I группа (n = 45)		II группа (n = 23)		III группа (n = 18)	
		Исходно	через 6 месяцев	исходно	через 6 месяцев	исходно	через 6 месяцев
LA							
RI, усл.ед.	0,53±0,03	0,56±0,08	0,57±0,08	0,58±0,08	0,57±0,07	0,67±0,05	0,66±0,05
PdV, см/сек.	24,4±4,3	27,4±0,2	25,3±0,3*	28,1±0,1	26,3±0,2*	30,5±1,3	30,3±1,5
PsV, см/сек.	52,0±4,7	60,0±0,5	57,0±0,2*	62,1±0,2	60,0±0,3*	66,0±4,1	66,2±2,4
RA							
RI, усл.ед.	0,55±0,04	0,57±0,07	0,56±0,05	0,57±0,07	0,56±0,08	0,68±0,1	0,67±0,8
PdV, см/сек.	31,5±4,6	34,4±0,1	32,2±0,3*	35,6±0,2	33,4±0,3*	36,4±1,3	36,3±3,1
PsV, см/сек.	70,0±5,2	80,0±0,5	76,0±0,4*	79,0±0,2	76,0±0,5*	81,0±1,4	81,7±2,3

Примечание: LA- левая почечная артерия, RA- правая почечная артерия, RI- индекс резистивности, PdV- конечная диастолическая скорость кровотока, PsV- пиковая систолическая скорость кровотока. Данные представлены в виде * - $p<0,05$ статистически значимые по сравнению с исходными.

ко пациентов I и II групп получающих нефиксированную комбинацию индапамида и лизиноприла (табл.3). По сравнению с исходными данными выявлено уменьшение со стороны пиковой систолической скорости кровотока (PsV) правой почечной артерии (RA) (на 5,0%, на 3,7%) и левой почечной артерии (LA) (на 5,0%, на 3,4% соответственно) и конечной диастолической скорости кровотока (PdV) RA (на 5,0%, на 3,5% соответственно) PdV LA (на 7,7%, на 6,4% соответственно) (табл.3). По данным индекса резистивности (ИР) значимых изменений не получено (табл.3).

Выводы. Лечение ГБ у больных РА безусловно надлежит осуществлять в соответствии с Российскими национальными рекомендациями, отражающими важность достижения целевого уровня АД с соблюдением принципа безопасности и сохранение качества жизни больного, но выбор самого АГП проводить индивидуально с учетом назначенной антиревматической терапии, принимая во внимание механизм действия, фармакологические особенности и ситуацию, при которой назначение такового является предпочтительным. У пациентов с РА, длительно принимающих НПВП, основным в предупреждении дестабилизации АГ необходимо считать поддержание целевого уровня АД, за счет своевременного назначения АГТ или её коррекции, при этом препаратами выбора при монотерапии следует рассматривать БМКК, в данном случае амлодипин, или отдавать предпочтение комбинированной терапии. Так как при РА в развитии ССЗ играют роль не только традиционные факторы риска (ФР), включая АГ, но и специфические, такие как наличие хронического воспаления и постоянно-го приёма НПВП и БПВТ, вследствие этого управление сердечно-сосудистым риском включает не только жесткий контроль активности заболевания с помощью модифицирующих болезнь противоревматических препаратов, но и подбор АГТ с достижением целевого уровня АД.

Таким образом, наличие РА вносит дополнительные изменения в динамику гемодинамических эффектов назначенной АГТ и определяется степенью активности заболевания и адекватностью БПВТ.

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. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2019. – № 16, вып.1. – С. 6–31. [Chazova IE, Zhernakova YuV. ot imeni ekspertov. Klinicheskie

rekomendacii. Diagnostika i lechenie arterialnoj gipertonii. [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension] Sistemnye gipertenzii [Systemic Hypertension]. 2019; 16(1): 6–31. (In Russ.)). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179

2. Фомичева О.А., Попкова Т.В., Круглый Л.Б. и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите // Кардиология. – 2021. – №.61, вып.1. – С. 12-21. [Fomicheva OA, Popkova TV, Kruglyj LB i dr. Faktory progressirovaniya i razvitiya ateroskleroza pri revmatoidnom artrite [Factors of Progression and Occurrence of Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis]. Kardiologiya [Kardiologiya]. 2021; 61(1): 12-21. (In Russ.)] DOI:10.18087/cardio.2021.1.n1331
3. Wilson JC, Sarsour K, Gale S, et al. Incidence and risk of glucocorticoid-associated adverse effects in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2019; 71(4): 498–511. DOI: 10.1002/acr.23611
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №.55, вып.4. – С. 409-419. [Nasonov EL Farmakoterapiya revmatoidnogo artrita: novaya strategiya, novye misheni [Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]. 2017; 55(4): 409-419. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
5. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №.52. – С.8-26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. Novye rekomendacii po lecheniyu revmatoidnogo artrita (EULAR, 2013): mesto metotreksata [New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]. 2014; 52(1): 8-26. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
6. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Татарина О.В. Моно- или комбинированная антигипертензивная терапия у женщин с артериальной гипертензией и умеренным риском сердечно - сосудистых осложнений: что лучше? // Медицинский Совет. – 2017. – №.20. – С.40-44. [Stryuk RI, Brytkova YV, Tatarinova OV. Mono- ili kombinirovannaya antigipertenzivnaya terapiya u zhenshin s arterialnoj gipertoniej i umerennym riskom serdechno - sosudistyh oslozhnenij: chto luchshe? [Mono- or combined antihypertensive therapy in women with arterial hypertension and moderate risk of cardiovascular diseases: what's better?]. Medicinskij Sovet [Medical Council]. 2017; 20: 40-44. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-40-44
7. Никитина, Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П. Суточное мониторирование артериального давления как метод ранней диагностики артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом // Российский кардиологический журнал. – 2017 – №.4, вып.144. – С.29-36. [Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov AP. Sutocnoe monitorirovanie arterialnogo davleniya kak metod rannej diagnostiki arterialnoj gipertenzii u bolnyh revmatoidnym artritom [Blood pressure ambulatory monitoring as a method for early hypertension diagnostics in rheumatoid arthritis patient]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal

- [Russian Journal of Cardiology]. 2017; 4: 29-34. (In Russ.)). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-29-34
8. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы // Современная ревматология. – 2018. – №2, вып.12. – С. 64-72. [Karateev AE. Destabilizaciya arterialnoj gipertenzii kak oslozhenie terapii nesteroidnymi protivovospalitelnyimi preparatami: znachenie problemy [Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2018;12(2): 64–72. (In Russ.)]. DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-64-72
 9. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19(5): 39-40. DOI: 10.1007/s11906-017-0736-z
 10. Горбунов В. М., Карпов Ю. А., Платонова Е.В., Кошеляевская Я.Н. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26. вып.5. – С. 4498. [Gorbunov VM, Karpov YuA, Platonova EV, Koshelyaevskaya YaN. Sutochnoe monitorirovanie i klinicheskoe izmerenie arterialnogo davleniya v kompleksnoj ocenke effektivnosti 12-nedelnoj terapii trojnoj fiksirovannoj kombinaciej amlodipin/indapamid/perindopril u pacientov s arterialnoj gipertenziej v realnoj klinicheskoy praktike [Twenty-four-hour and office blood pressure measurement in a comprehensive assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients in actual clinical practice]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2021; 26(5): 4498. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4498
 11. Panoulas VF, Douglas KMJ, Milionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007; 46: 77–82. DOI: 10.1093/rheumatology/kem169
 12. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В., Павлеева Е.Е. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №9. – С. 77-88. [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopuhina MV, Pavleeva EE. Gipersimpatikotoniya v razvitii gipertrofii miokarda levogo zheludochka i vozmozhnosti beta-blokatorov dlya regressa [High sympathetic tone in development of the left ventricle hypertrophy and beta-blockers for regression]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 9: 77-88. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-77-88
 13. Оранский С.П., Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Давыдова А.Ф. Поражение почек при ревматоидном артрите: связь с факторами сердечно - сосудистого риска // Санкт Петербург. Нефрология. – 2017. – №21. вып.5. – С. 42-47. [Oranskij SP, Eliseeva LN, Kurinnaya VP, Davydova AF. Porazhenie почек pri revmatoidnom artrite: svyaz s faktorami serdechno - sosudistogo riska [Kidney injury in rheumatoid arthritis: relationship with cardiovascular risk factors]. *Sankt-Peterburg; Nefrologiya* [Saint-Petersburg: Nephrology]. 2017; 21(5): 42-47. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-44-53
 14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104. DOI: 1093/eurheartj/ehy339
 15. Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in hypertension: an update. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956: 191–208. DOI: 10.1007/5584_2016_170

ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРУЦЕЛЛЕЗОМ ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ЖИВОТНОВОДСТВА

ТАГИ-ЗАДЕ ТАРАНА ГАДИР ГЫЗЫ, ORCID ID: 0000-0001-8816-594X, докт. философии по медицине, доцент кафедры Детских болезней II; Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан, AZ 1007, ул. Гасымзаде, 14; e-mail: mic_amu@mail.ru

Реферат. Введение. Несмотря на огромные усилия по борьбе с бруцеллезом в ряде стран, в том числе и в Азербайджане, решающих позитивных результатов до сих пор не достигнуто. Во многих домовладениях стал содержаться домашний скот, что могло привести к повышению риска заболеваемости детей бруцеллезом. **Цель работы.** Изучение влияния индивидуализации животноводства на заболеваемость детей бруцеллезом. **Материалы и методы.** Работу провели в 14 поселках Бакинской городской агломерации, расположенных на Апшеронском полуострове. Проводили эпидемиологическое обследование 486 индивидуальных хозяйств, отобранных слепым методом, в 331 из них содержался домашний скот. Серологическое диагностирование проводили с помощью реакций Хеддльсона и Райта. Всего обследовали 1702 ребенка, из них 533 ребенка проживали в хозяйствах, не содержащих домашних животных, 796 детей - в хозяйствах, содержащих скот, и 373 ребенка - в поселковых 2-7-этажных зданиях. При статистической обработке результатов исследования использовали определение t-критерия Стьюдента, χ^2 и коэффициента корреляции. **Результаты и обсуждение.** Инфицированность детей составила в среднем $15,2 \pm 0,9\%$, по мере увеличения возраста детей ($\leq 3 > 15$ лет) она возрастает с $6,0 \pm 1,8$ до $21,1 \pm 2,8\%$. Выше инфицированность детей, проживающих в домовладениях с животными, нежели без них - $10,5 \pm 0,7$ и $2,8 \pm 0,4\%$. По мере увеличения поголовья скота инфицированность детей возрастает с $9,1 \pm 4,4$ до $29,6 \pm 2,1\%$. Серо-позитивность детей, проживающих в индивидуальных хозяйствах, не содержащих домашний скот, и в поселковых 2-7 - этажных зданиях примерно одинакова, составляет, соответственно, $2,8 \pm 0,4$ и $1,9 \pm 0,3\%$ ($t=1,80$; $P>0,05$) и намного уступает серо-позитивности детей, проживающих в индивидуальных хозяйствах, содержащих домашний скот: $10,5 \pm 0,7\%$ ($t=9,63$; $P<0,001$). **Заключение.** Эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу среди детей в последние годы ухудшилась, что связано с индивидуализацией животноводства. Поэтому изыскание новых подходов по профилактике бруцеллеза у населения должно проводиться с учетом данных изменений.

Ключевые слова: бруцеллез, заболеваемость, дети, индивидуальное животноводство, диагностика.

Для ссылки: Таги-заде Т.Г. Оценка заболеваемости бруцеллезом детей в условиях интенсификации индивидуального животноводства // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.58-62. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).58-62.

EVALUATION OF THE INCIDENCE OF BRUCELLOSIS IN CHILDREN IN CONDITIONS OF INTENSIFICATION OF INDIVIDUAL LIVESTOCK BREEDING

TAGHI-ZADEH TARANA GADIR, ORCID ID: 0000-0001-8816-594X, Doctor of Philosophy in Medicine, Associate Professor, Department of Children's Diseases II; Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, AZ 1007, Gasimzade, 14; e-mail: mic_amu@mail.ru

Abstract. Introduction. Despite not huge efforts to combat brucellosis, in a number of countries, including Azerbaijan, decisive positive results have not yet been achieved. Many households began to keep livestock, which could lead to an increased risk of brucellosis in children. **Aim.** Assessment the influence of individualization of livestock breeding on the incidence of brucellosis in children. **Material and methods.** The work was carried out in 14 settlements of the Baku urban agglomeration located on the Absheron Peninsula. An epidemiological survey was carried out on 486 individual farms, selected by a blind method, 331 of them kept livestock. Serological diagnosis was carried out using the Huddleson and Wright tests. A total of 1702 children were examined, of which 533 children lived in households that did not contain livestock, 796 children lived in farms that kept livestock, and 373 children lived in village 2-7-storey buildings. When statistically processing the results of the study, the definition of Student's t-criterion, χ^2 and correlation coefficient was used. **Results and discussion.** Infection of children averaged $15,2 \pm 0,9\%$, as the age of children ($\leq 3 > 15$ years) increases, it increases from $6,0 \pm 1,8$ to $21,1 \pm 2,8\%$. The infection rate of children living in households with livestock is higher than without them - $10,5 \pm 0,7$ and $2,8 \pm 0,4\%$. As the number of livestock increases, the infection rate in children increases from $9,1 \pm 4,4$ to $29,6 \pm 2,1\%$. The seropositivity of children living in individual households that do not keep livestock and in village 2-7-stage buildings is approximately the same and amounts to $2,8 \pm 0,4$ and $1,9 \pm 0,3\%$, respectively ($t= 1,80$; $P>0,05$) and is much inferior to the seropositivity of children living in individual households with livestock: $10,5 \pm 0,7\%$ ($t=9,63$; $P<0,001$). **Conclusion.** The epidemiological situation of brucellosis among children has deteriorated in recent years, which is associated with the individualization of livestock breeding. Therefore, the search for new approaches to the prevention of brucellosis in the population should be carried out taking into account these changes.

Key words: brucellosis, morbidity, children, individual animal husbandry, diagnostics.

For reference: Taghi-zadeh TG. Evaluation of the incidence of brucellosis in children in conditions of intensification of individual livestock breeding. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 58-62.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).58-62.

Введение. Бруцеллез - древнейшее зоонозное инфекционное заболевание, распространенное во всем мире. Несмотря на огромные усилия по борьбе и профилактике этого заболевания решающих позитивных результатов до сих пор

не достигнуто [1]. За последние годы заболеваемость людей бруцеллезом во всем мире возросла [2]. В эндемичных районах мира заболеваемость данной патологией превышает 200 случаев на 100000 населения [3,4,5]. По статистическим дан-

ным в Азербайджане заболеваемость бруцеллезом за последнее 13-летие возросла с 6,8 до 9,4 случаев на 100000 населения. Хотя допускается, что истинные показатели в 10-25 раз выше официальных [6,7].

Бруцеллез достаточно широко распространен и среди детского населения [8]. Наблюдается рост численности среди детей [9,10], причем отмечены некоторое различия в клиническом течении бруцеллеза у детей и взрослых [11, 12].

Изучение детского бруцеллеза особенно актуально в постсоветских республиках, где в 90-х годах прошлого века произошла кардинальная перестройка в форме животноводства, оно из государственного преобразилось в индивидуальное. В Азербайджане 90-е годы ознаменовались масштабным вынужденным переселением более 1 млн. людей из высоко-эндемичных по бруцеллезу предгорных и горных районов в низменную часть республики. Основная часть переселенцев осела на Апшеронском полуострове, занимаемым Бакинской городской агломерацией (г. Баку и 42 поселка), население которого за последние годы с 1,2 млн. возросло до 4 млн., а многие поселки срослись друг с другом. Во многих домовладениях стал содержаться домашний скот, т.е. животные стали обитать в непосредственной близости с жителями, что могло привести, по нашему мнению, к повышению риска заболеваемости детей бруцеллезом. С этих позиций изучение зависимости инфицированности детей от места и условий проживания может иметь важнейшее значение для мониторинга заболеваемости и проведения своевременных превентивных мероприятий.

Цель работы. Изучение влияния индивидуализации животноводства на заболеваемость детей бруцеллезом.

Материалы и методы. Работу провели в 14 поселках Бакинской городской агломерации, расположенных на Апшеронском полуострове на расстоянии 4 -42 км от г. Баку. Совместно с местными медицинскими и ветеринарными работниками провели эпидемиологическое обследование 486 индивидуальных хозяйств, отобранных слепым

методом, в 331 из них содержался домашний скот ($68,1 \pm 2,1\%$), численность которого варьировалась от 3 до 32 голов и более. На добровольной основе в присутствии родителей у 188 детей были взяты пробы крови. Также пробы крови были взяты у 1594 детей, которых врачи направляли в лаборатории местных поликлиник и стационаров для исследований на общий анализ крови: нами забиралась вторая капля крови. Серологическое диагностирование проводили реакциями Хеддельсона и Райта. Всего серологически обследовали 1702 ребенка в возрасте 1-15 лет (≤ 3 лет ($n=168$), 4-7 лет ($n=338$), 8-11 лет ($n=387$), 12-15 лет ($n=415$), ≤ 15 лет ($n=394$)), из них 897 (52,7%) мальчиков, 805 (47,3%) – девочек. 383 детей во время взятия проб крови имели повышенную температуру. Все дети были жителями отмеченных поселков, из них 533 ребенка проживали в хозяйствах, не содержащих домашних животных, 796 детей, соответственно, в хозяйствах, содержащих скот, и 373 ребенка - в поселковых 2-7-этажных зданиях. В настоящей статье клинические формы бруцеллеза у инфицированных детей не анализируются.

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

Для анализа полученных цифровых данных применены методы дискриминантного анализа. Вычислены частоты (P%), средняя (M) и ошибка средней (m). Массив данных проверен на нормальность распределения, оценка нормальности проводилась при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Статистическая значимость разницы между показателями групп определялась χ^2 -критерием Пирсона для качественных признаков и t критерием Стьюдента для количественных. Все вычисления проводились на электронной таблице EXCEL-2013 и SPSS-20.

Исследование проводилось в соответствии с международными этическими принципами (Хельсинкская декларация, 1964 г.). У родителей пациентов было получено информированное согласие.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис.1. Дизайн исследования
Fig.2. Study design

Результаты и обсуждение. Полученные в ходе работы результаты серологического обследования детей приведены в табл. 1.

В общей сложности серо-позитивными оказались 258 из 1702 обследованных детей (15,2±0,9%), причем серо-позитивность детей без температуры была меньше, чем детей, у которых в период обследования была в разной степени выраженности температура, соответственно, 13,3±0,9 и 21,4±2,1%

($t=3,11$; $P<0,01$). Хотя, как указывалось выше, в настоящей статье клинические формы бруцеллеза у инфицированных детей не анализируются, при последующем анализе жалоб и клинических симптомов было установлено, что у серо-позитивных детей преимущественно наблюдались вялость, быстрая утомляемость, периодический субфебрилитет, что родителями расценивалось как симптомы вирусных инфекций и постинфекционного астени-

Инфицированность бруцеллезом детей разного возраста

Таблица 1

Brucellosis infection in children of different ages

Table 1

Возрастные группы, лет	Общее число обследованных детей		В т.ч. обследовано детей:						Достоверность различия		
			Без температуры			С температурой					
	Число детей	Инфицированность		Число детей	Инфицированность		Число детей	Инфицированность		χ^2	P
абс.		%	абс.		%	абс.		%			
≤ 3	168	10	6,0±1,8	124	6	4,8±1,9	44	4	9,1±4,4	1,05	>0,05
4-7	338	37	10,9±1,7	276	29	10,5±1,8	62	8	12,9±4,6	0,12	>0,05
8-11	387	57	14,7±1,8	306	42	13,7±2,0	81	15	18,5±4,3	1,17	>0,05
12-15	415	71	17,1±1,9	317	45	14,2±2,1	98	26	26,5±4,5	8,03	<0,01
≤15	394	83	21,1±2,1	296	54	18,2±2,2	98	29	29,6±4,6	5,36	<0,05
Всего	1702	258	15,2±0,9	1319	176	13,3±0,9	383	82	21,4±2,1	2,82	>0,05

ческого состояния. Ночные ознобы с профузными потами в анамнезе были выявлены лишь у 2,3% серо-позитивных детей, однако обращений к врачам в связи с этим не последовало.

Поскольку исследование носило сероземиологический характер, и отбор детей был проведен слепым методом, не ставилось задачи изучать точную длительность и начало контакта с животными, а также связь с инфицированием. Однако надо отметить, что среди серо-позитивных детей старшего возраста (старше 11 лет), родители указывали, что предположительный контакт происходил за 2-3 мес до взятия крови на анализ.

Остальные данные следует рассмотреть в нескольких ракурсах. Во-первых, четко прослеживается возрастная приуроченность серо-позитивности детей. В частности, если среди детей в возрасте до 3 лет серо-позитивность составляет 6,0±1,8%, то с повышением возраста детей серо-позитивность последовательно возрастает и среди детей старше 15 лет достигает 21,1±2,1%

($t=5,45$; $P<0,001$) т.е. между уровнем серо-позитивности детей и их возрастом проявляется тесная коррелятивная зависимость ($r=+0,86±0,12$).

Анализ выявленных серо-позитивных случаев бруцеллеза показывает, что их уровень зависит от мест проживания детей. Например, 533 из 1702 обследованных детей проживали в индивидуальных хозяйствах, не содержащих домашний скот (31,3±1,1%), 796 детей в индивидуальных хозяйствах, содержащих домашний скот (46,8±1,2%; $t=9,51$; $P<0,001$), и 373 ребенка проживали в поселковых 2-7 - этажных зданиях (21,9±1,0%; $t=6,31$; $P<0,001$). При этом уровень инфицированности детей различался (табл. 2).

Данные таблицы показывают, что наиболее высокая серо-позитивность детей, проживающих в домовладениях, содержащих скот: 10,5±0,7%. Причем между уровнем серо-позитивности детей и их возрастом прослеживается тесная положительная коррелятивная зависимость ($r=+0,85±0,13$). Так, если серо-позитивность детей в возрасте до 3 лет включительно составляет всего 1,8±1,0%, то мере увеличения возраста

Инфицированность детей бруцеллезом в зависимости от условий проживания

Таблица 2

Brucellosis infection in children depending on living conditions

Table 2

Возрастные группы, лет	Число обследованных детей	Инфицированность детей в зависимости от условий проживания					
		хозяйства, содержащие скот		хозяйства, не содержащие скот		поселковые здания	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
≤3	168	4	2,4±1,2	3	1,8±1,0	3	1,8±1,2
4-7	338	9	2,7±0,9	21	6,2±1,3	7	2,1±0,8
8-11	387	11	2,8±0,8	37	9,6±1,5	9	2,3±0,8
12-15	415	13	3,1±0,9	52	12,5±1,6	6	1,4±0,6
>15	394	10	2,5±0,8	66	16,8±2,0	7	1,8±0,7
Всего	1702	47	2,8±0,4	179	10,5±0,7	32	1,9±0,3

уровень серо-позитивности последовательно возрастает и среди детей в возрасте старше 15 лет составляет 16,8±2,0% (t=6,70; P<0,001).

Серо-позитивность детей, проживающих в индивидуальных хозяйствах, не содержащих домашний скот, и в поселковых 2-7 - этажных зданиях примерно одинакова, составляет, соответственно, 2,8±0,4

и 1,9±0,3% (t=1,80; P>0,05) и намного уступает серо-позитивности детей, проживающих в индивидуальных хозяйствах, содержащих домашний скот: 10,5±0,7%(t=9,63; P<0,001).

Мы сопоставили данные серо-позитивности детей с численностью домашнего скота в хозяйствах (табл.3).

Таблица 3

Инфицированность детей бруцеллезом в зависимости от поголовья скота в индивидуальных хозяйствах

Table 3

Brucellosis infection in children depending on the number of livestock in individual farms

Поголовье скота в хозяйствах	Число хозяйств, содержащих скот (n=331)		Серологическое обследование детей (n=736)		
			Число обследованных детей	Инфицированность детей	
	абс.	%		абс.	%
<4	12	3,6±1,0	-	-	-
4-7	29	8,8±1,6	32	4	12,5±5,9
8-11	46	13,9±1,9	116	18	15,5±3,8
12-15	65	19,6±2,2	91	20	22,0±4,4
16-19	61	18,4±2,1	88	21	23,9±4,6
20-23	49	14,8±2,0	113	28	24,8±4,1
24-27	32	9,7±1,6	109	32	29,4±4,4
28-31	20	6,0±1,3	93	27	29,0±4,7
≥32	17	5,1±1,2	94	29	30,9±4,8

Как видно, инфицированность детей бруцеллезом находится в зависимости от численности домашних животных, содержащихся в хозяйствах, что подтверждается положительной корреляцией (r=+0,86±0,09). Так, инфицированность детей в хозяйствах, содержащих 4-7 голов скота, составляет 12,5±5,9%. По мере увеличения поголовья скота в хозяйствах инфицированность детей последовательно возрастает, и в хозяйствах, в которых содержится более 32 голов скота, данный показатель возрастает до 30,9±4,8% (t=2,42; P<0,05).

Таким образом, инфицированность детей в хозяйствах, не содержащих скот, выше, чем у остальных обследованных, при этом инфицированность детей, проживающих в индивидуальных хозяйствах, не содержащих домашний скот, и в поселковых 2-7 - этажных зданиях, примерно одинакова. По мере увеличения поголовья скота в хозяйствах инфицированность детей последовательно возрастает.

Анализ собранного материала, позволяет отметить, что обнаруживается явная возрастная приуроченность серо-позитивности бруцеллеза, что, на наш взгляд, связано с частотой и интенсивностью контактов детей с факторами передачи инфекции. К примеру, дети до 3 лет находятся под постоянным контролем взрослых, их инфицирование происходит скорее всего через молочные продукты (молоко, сыры и пр.). С повышением возраста детей контроль взрослых ослабевает, они много времени проводят во дворе, посещают детские сады и школы, т.е. вероятность загрязнения рук через инфицированные объекты внешней среды (почва, овощи, фрукты, зелень) очень высока, особенно в хозяйствах, содержащих домашний скот. Наряду с мясомолочными продуктами питания руки, загрязненные возбудителями, играют важную роль в передаче инфекции.

При этом необходимо учитывать и следующее важное обстоятельство, связанное с тем, что дети в возрасте 12-15 лет и особенно старше 15 лет в индивидуальных хозяйствах участвуют в таких работах как уход и кормление скота, уборка мест их содержания, складирование и утилизация навоза, что способствует интенсивному загрязнению рук возбудителями и их попаданию в рот.

Наши данные согласуются с результатами Оракбай Л.Ж. и соавт.(2015), которые выделили следующие основные эпидемиологические закономерности бруцеллеза в современных условиях: хозяйственно-экономические условия, основанные на частной собственности в сельском хозяйстве, существенно влияют на проявления эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в животноводческих регионах, а также высокий удельный вес среди заболевших бруцеллезом детей и подростков, лиц молодого трудоспособного возраста. При этом авторы также подчеркивали, что может происходить образование очагов инфекции на благополучных по бруцеллезу территориях за счет трансграничных перемещений сельскохозяйственных животных при отсутствии надлежащего ветеринарного и таможенного контроля [13].

В другом эпидемиологическом исследовании (Шахмарданов М.З., 2020) было показано, что ведущим фактором сохраняющейся высокой заболеваемости бруцеллезом являются неудовлетворительное обследование и специфическая профилактика. В связи с этим, авторы пришли к выводу, что эпизоотологическую и эпидемиологическую ситуацию по бруцеллезу в настоящее время следует считать нестабильной, причем прогноз ситуации на ближайшие годы, а также уровень заболеваемости бруцеллезом среди животных и людей будет зависеть от полноты реализации планов по профилактике

данного заболевания, что полностью согласуется с нашим заключением [14].

Итак, эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу в последние годы ухудшилась в связи с кардинальной системной перестройкой в животноводстве, т.е., его индивидуализацией. И, что особенно огорчает, наблюдается рост заболеваемости и среди детей. Поэтому поиск новых подходов по борьбе и профилактике бруцеллеза среди населения приобретает актуальное значение. Наше исследование позволит более четко разработать алгоритм целенаправленной профилактики заболевания (санитарно-ветеринарного режима содержания животных, ветеринарного надзора за больными животными, их лечением и забоем), исходя из повышенных рисков инфицирования в индивидуальных хозяйствах, что, безусловно, будет способствовать снижению заражения, особенно, среди детского населения.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н. Бруцеллез. Современное состояние проблемы // Ставрополь: ООО «Губерния». – 2019. – 336 с. [Onishhenko GG, Kulichenko AN. Brucelлез. Sovremennoe sostojanie problemy [Brucellosis. The current state of the problem]. Stavropol': ООО Guberniya [Stavropol: Gubernia LLC]. 2019; 336 p. (In Russ.)].
2. Yang H, Zhang S, Wang T, et al. Epidemiological Characteristics and Spatiotemporal Trend Analysis of Human Brucellosis in China, 1950-2018. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2382. DOI: 10.3390/ijerph17072382
3. Guler S, Kokoglu OF, Ucmak H, et al. Human brucellosis in Turkey: different clinical presentations. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(5):581-8. DOI: 10.3855/jidc.3510
4. García Casallas JC, Villalobos Monsalve W, Arias Villate SC, Fino Solano IM. Acute liver failure complication of brucellosis infection: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):62. DOI: 10.1186/s13256-018-1576-4
5. Djalalinia S, Arjmand R, Gholami M, et al. Frequency and Clinical Manifestations of Pediatric Brucellosis in Iran: A Systematic Review. *International Journal of Pediatrics*. 2019; 7(2), 9037-9047. DOI: 10.22038/ijp.2018.33178.2927
6. Голубева М.В., Ткачева Л.И., Боричева Л.Ю., Погорелова Л.В. Бруцеллез у детей и взрослых. Клинические рекомендации // Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (МОО «ЕАОИБ»), Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (МОО «АВИСПО»). – С.Петербург, 2020. – 63 с. [Golubeva MV, Tkacheva LI, Boricheva LYu, Pogorelova LV. Brucelлез u detej i vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii [Brucellosis in children and adults. Clinical recommendations]. Mezhdunarodnaya obshchestvennaya organizaciya «Evro-Aziatskoe obshchestvo po infekcionnym boleznyam» (MOO «ЕАОИБ»), Mezhhregional'naya obshchestvennaya organizaciya «Associaciya vrachej infekcionistov Sankt-Peterburga i Leningradskoj oblasti» (MOO «АВИСПО») [International public organization «Euro-Asian Society for Infectious Diseases» (IPO «ЕАОИБ»), Interregional public organization «Association of Doctors of Infectious Diseases of St. Petersburg and the Leningrad Region» (IPO «АВИСПО»)]. S.Peterburg [St. Petersburg]. 2020; 63 p. (In Russ.)].
7. Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Бердникова Т.В. и др. Обзор эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в 2017 г. и прогноз на 2018 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 2. – С.23–29. [Ponomarenko DG, Rusanova DV, Berdnikova TV, et al. Obzor jepizootologicheskoy i jepidemiologicheskoy situacii po brucellezu v Rossijskoj Federacii v 2017 g. i prognoz na 2018 g [Overview of the epizootological and epidemiological situation of brucellosis in the Russian Federation in 2017 and forecast for 2018]. *Problemy osobo opasnyh infekcij* [Problems of especially dangerous infections]. 2018; 2: 23–29. (In Russ.)]. DOI:10.21055/0370-1069-2018-2-23-29
8. Serpa JA, Knights S, Farmakiotis D, Campbell J. Brucellosis in Adults and Children: A 10-Year Case Series at Two Large Academic Hospitals in Houston, Texas. *South Med J*. 2018;111(6):324-327. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000810
9. Khazaei S, Shojaeian M, Zamani R, et al. Epidemiology and Risk Factors of Childhood Brucellosis in West of Iran. *International Journal of Pediatrics*, 2016; 4(7), 2099-2104. DOI: 10.22038/ijp.2016.6966
10. Bukhari EE. Pediatric brucellosis. An update review for the new millennium. *Saudi Med J*. 2018;39(4):336-341. DOI: 10.15537/smj.2018.4.21896
11. Ma L, Ma J, Chen X, Dong L. A 10-year retrospective comparative analysis of the clinical features of brucellosis in children and adults. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(8):1147-1154. DOI:10.3855/jidc.13962
12. Parlak M, Akbayram S, Doğan M, et al. Clinical manifestations and laboratory findings of 496 children with brucellosis in Van, Turkey. *Pediatr Int*. 2015 Aug; 57(4): 586-9. DOI: 10.1111/ped.12598
13. Оракбай Л.Ж., Черепанова Л.Ю., Денисова Т.Г. Современные аспекты эпидемического процесса бруцеллеза // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. [Orakbaj LZh, Cherepanova LJu, Denisova TG. Sovremennye aspekty jepidemicheskogo processa brucelleza [Modern aspects of the epidemic process of brucellosis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* [Modern problems of science and education]. 2015; 6; (In Russ.)]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22737> (дата обращения: 12.11.2021)
14. Шахмарданов М.З., Абусева А.С., Никифоров В.В., и др. Заболеваемость бруцеллезом в Республике Дагестан в 2019 г. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2020. – Т.25, №3. – С.112–116. [Shahmardanov MZ, Abusueva AS, NikiforovVV, et al. Zabolevaemost' brucelljozom v Respublike Dagestan v 2019 g [The incidence of brucellosis in the Republic of Dagestan in 2019]. *Epidemiologija i infekcionnye bolezni* [Epidemiology and infectious diseases]. 2020;25(3):112–116. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/EID50362

ВИТАМИН D ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ И БОЛЬНЫХ ИБС В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

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: sshekshina@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

ТУРНА ОЛЬГА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-2933-7550; врач-гериатр ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: olga1414@mail.ru

РОМАНОВА МАРГАРИТА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5351-1996; зав. 13 гериатрическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: mur1-3@mail.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

БУБМАН ЛЕОНИД ИГОРЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4195-3188; зав. 7 хирургическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: bubmanleo@gmail.com

КОШУРНИКОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7024-9560; канд.мед.наук, зав. рентгенологическим отделением ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) №3 Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 129336, Москва, ул. Стартовая, д.4, e-mail: koshurdmitr@rambler.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, +7 (495) 474-99-10, 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: gvv3@zdrav.mos.ru

ВАКОЛЮК РОЗА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1160-0514; 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, e-mail: roza2001@rambler.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

Реферат. Введение. Дефицит витамина D сопряжен со многими патологическими состояниями. Люди преклонного возраста подвержены высокому риску дефицита витамина D, поскольку у них снижена способность выработки в коже предшественников витамина D. **Цель.** Анализ взаимосвязей концентрации витамина 25-гидроксикальциферола в крови с различными клиническими и лабораторными параметрами у долгожителей и больных старческого возраста с ишемической болезнью сердца. **Материалы и методы.** Данная работа представляла собой одномоментное исследование. В исследование было включено 230 больных в возрасте от 76 до 99 лет, госпитализированных с диагнозом ишемическая болезнь сердца. Концентрацию 25-гидроксикальциферола определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа. Уровень 25-гидроксикальциферола <10 нг/мл рассматривался как выраженный дефицит витамина D, 10-19 – дефицит, 20-29 – недостаточность, ≥30 нг/мл – норма. **Результаты и их обсуждение.** Средняя концентрация 25-гидроксикальциферола составляла 14,9±10,2 нг/мл. У 7,5% больных уровень 25-гидроксикальциферола был в норме, у 12,3% выявлялась недостаточность витамина D, у 43,6% - дефицит, у 36,6% - выраженный дефицит. У долгожителей средняя концентрация витамина D составила 12,9±9,9 нг/мл, у лиц моложе 90 лет – 16,4±10,2 нг/мл (p=0,01). Зарегистрированы достоверные позитивные корреляции между содержанием витамина D и силой кисти, измеренной с помощью динамометрии (r=0,2; p=0,008) и шкалой инструментальной активности (r=0,1; p=0,03). Средний по группе уровень витамина D у больных с высоким риском когнитивных нарушений составил 11,2±5,8 нг/мл, с низким риском когнитивных нарушений – 20,8±18,5 нг/мл (p<0,0001). Установлены обратные корреляции между уровнем витамина D и риском падений по шкале Морсе (r=-0,2; p=0,03). Зарегистрирована достоверная прямая корреляция между содержанием мочевой кислоты и витамина D в крови (r=0,3; p=0,001). Значимых взаимосвязей между уровнем витамина D и минеральной плотностью костной ткани в различных участках скелета не обнаружено, за исключением T-критерия в поясничном отделе позвоночника у долгожителей (p=0,004). **Заключение.** Результаты исследования демонстрируют различные взаимосвязи между 25-гидроксикальцифероном D и различными клиническими и

лабораторными параметрами у больных старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью сердца и, прежде всего, с функциональной недостаточностью, когнитивными нарушениями и гиперурикемией.

Ключевые слова: витамин D, долгожители, старческий возраст, ишемическая болезнь сердца.

Для ссылки: Тополянская С.В., Мамчич Д.С., Елисеева Т.А. и др. Витамин D при различной возраст-ассоциированной патологии у долгожителей и больных ИБС в старческом возрасте // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.63-70. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).63-70.

VITAMIN D IN VARIOUS AGE-RELATED PATHOLOGY IN CENTENARIANS AND VERY ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

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; internal medicine doctor of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: sshekshina@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

TURNA OLGA I., ORCID ID: 0000-0002-2933-7550; geriatrician of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: olga1414@mail.ru

ROMANOVA MARGARITA A., ORCID ID: 0000-0001-5351-1996; the head of 13 geriatric department of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: mur1-3@mail.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

BUBMAN LEONID I., ORCID ID: 0000-0002-4195-3188; the head of 7 surgery department of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: bubmanleo@gmail.com

KOSHURNIKOV DMITRY S., ORCID ID: 0000-0002-7024-9560; the head of X-ray department of War Veterans Hospital N3, Russia, 129336, Moscow, Startovaya str., 4, e-mail: koshurdmtr@rambler.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, tel.: +7 (495) 474-99-10, e-mail: lytkina.k@mail.ru

MELKONYAN GEORGYI 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: gvv3@zdrav.mos.ru

VAKOLUK ROSA M., ORCID ID: 0000-0003-1160-0514; C. Med. Sci., Associate professor, Department of Advanced Internal Medicine N2, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2, e-mail: roza2001@rambler.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, Department of Advanced Internal Medicine N2, First Moscow State Medical University, Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2; e-mail: dvojetski@mail.ru

Abstract. Introduction. Vitamin D deficiency is associated with many pathological conditions. The elderly is at high risk of vitamin D deficiency due to their reduced ability to produce vitamin D precursors in the skin. **Aim.** To analyze 25-Hydroxycalciferol relationships with various clinical and laboratory parameters in centenarians and very elderly patients with coronary artery disease. **Material and methods.** This work was cross-sectional study. The study included 230 patients aged 76 to 99 years, hospitalized with the diagnosis of coronary heart disease. The concentration of 25-hydroxycalciferol was determined by immunochemiluminescent analysis. A 25-hydroxycalciferol level <10 ng/mL was considered as severe vitamin D deficiency, 10-19 as deficiency, 20-29 as insufficiency, and ≥30 ng/mL as normal.

Results and discussion. The mean 25-Hydroxycalciferol concentration was 14.9±10.2 ng/mL. Only 7.5% of patients had normal 25-Hydroxycalciferol level, 12.3% - insufficiency, 43.6% - deficiency, 36.6% - severe vitamin deficiency. In centenarians the mean concentration of vitamin D was 12.9±9.9 ng/ml, in patients <90 years – 16.4±10.2 ng/ml (p=0.01). Significant positive correlations were registered between vitamin D level and hand grip strength measured by dynamometry (r=0.2; p=0.008) and the instrumental activity scale (r=0.1; p=0.03). The mean level of vitamin D in the group of patients with high risk of cognitive impairment was 11.2±5.8 ng/ml, with low risk of cognitive impairment – 20.8±18.5 ng/ml (p<0.0001). Negative correlations were registered between 25-Hydroxycalciferol level and the Morse fall scale (r=-0.2, p=0.03). Significant direct correlation between serum uric acid and vitamin D was registered (r=0.3; p=0.001). No significant relationships were found between vitamin D levels and bone mineral density in various parts of the skeleton, with the exception of the T-score in the lumbar spine in centenarians (p=0.004). **Conclusion.** The study results indicate presence of various relationships between 25-Hydroxycalciferol blood concentration and various clinical and laboratory parameters in centenarians and very elderly patients with coronary artery disease and, above all, with functional insufficiency, cognitive impairment and hyperuricemia.

Key words: vitamin D, centenarians, old age, coronary artery disease.

For reference: Topolyanskaya SV, Mamchich DS, Eliseeva TA, et al. Vitamin D in various age-related pathology in centenarians and very elderly patients with coronary artery disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 63-70. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).63-70.

Введение. В последние десятилетия благодаря существенному увеличению продолжительности жизни в популяции происходит накопление людей очень преклонного возраста, включая

долгожителей. Долгожители представляют собой группу особого интереса для врачей и ученых, так как являются примером успешного старения, вероятно, за счет своих генетических и нейро-иму-

но-эндокринных особенностей. С другой стороны, у долгожителей максимально выражены различные признаки и симптомы возраст-ассоциированной патологии, включая дефицит витамина D [1].

Люди преклонного возраста подвержены высокому риску дефицита витамина D, поскольку у них снижена способность выработки в коже предшественников витамина D под действием ультрафиолетового излучения [1]. Хорошо известно, что концентрация 7-дегидрохолестерола в коже заметно снижается с возрастом. Так содержание этого вещества в коже людей в возрасте 77-88 лет на 65% ниже, чем у молодых (21-29-летних) [2]. Пожилые люди менее активны и нередко практически не покидают стены своей квартиры; следовательно, они с меньшей вероятностью получают адекватное ультрафиолетовое излучение. К другим причинам дефицита витамина D в России можно отнести географическое расположение нашей страны, где количество солнечного света, достаточное для производства витамина D в коже, доступно только в период с мая по сентябрь. Для пожилых людей характерно и недостаточное поступление витамина D и кальция с пищей в связи с мальнутрицией, финансовыми проблемами и благодаря другим факторам. Лица преклонного возраста подвержены и риску снижения всасывания витамина D, когда он поступает с пищей или пищевыми добавками. Так, к низкому содержанию витамина D в старческом возрасте может привести снижение числа его рецепторов в кишечнике или нарушение связи данного витамина с его рецепторами. Кроме того, ряд сопутствующих заболеваний, в частности почечная недостаточность, может способствовать усугублению дефицита витамина D вследствие нарушения конверсии в почках 25-гидроксивитамина D (25-ОН витамина D) в 1,25-дигидроксивитамин D [1,3,4,5].

Витамин D представляет собой жирорастворимое незаменимое питательное вещество, оказывающее плейотропное действие на широкий спектр органов и систем и играющее все более значимую роль при различных возраст-ассоциированных состояниях. Витамин D известен, прежде всего, своими эффектами, направленными на регуляцию гомеостаза кальция и метаболизма костной ткани, однако его рецепторы обнаружены более чем в 30 органах и тканях человека, включая нервную систему и скелетные мышцы [6]. Дефицит витамина D сопряжен с остеопорозом, падениями, сердечно-сосудистыми, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, болевыми синдромами, астенией и другими патологическими состояниями [5,7]. Активно обсуждается и возможная роль данного витамина в так называемом успешном старении и достижении максимальной продолжительности жизни. Так, в одном из исследований полиморфизмов гена рецептора витамина D было обнаружено, что два из этих полиморфизмов (BsmI и ApaI) связаны с долголетием и достижением возраста долгожителей [8].

Учитывая разнообразные, хотя порой достаточно противоречивые, литературные данные по вита-

мину D нами была предпринята попытка проведения собственного исследования.

Цель исследования. Анализ взаимосвязей концентрации витамина 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) в крови с различными клиническими и лабораторными параметрами у долгожителей и больных старческого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Данная работа представляла собой одномоментное («поперечное», cross-sectional) исследование, выполненное на клинической базе Госпиталя для Ветеранов Войн (ГВВ) №3 (Москва). В исследовании принимали участие находившиеся на стационарном лечении мужчины и женщины старше 75 лет, страдающие ИБС (стабильного течения). От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Для оценки состояния больных использовали стандартные методы обследования пациентов с ИБС, а также эхокардиографию. Кроме того, проводили комплексную гериатрическую оценку, включающую опросник «Возраст не помеха», шкалу базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел) и шкалу оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL). Измеряли также минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Концентрацию 25(OH)D определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа. Уровень витамина D ≥ 30 нг/мл считали нормой, 20-29 нг/мл – недостаточностью, 10-19 нг/мл – дефицитом, менее 10 нг/мл – выраженным дефицитом витамина D. У 36 больных было также проанализировано содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови методом иммуноферментного анализа.

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными и российскими этическими стандартами, а также в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Данное исследование, как часть большого научного проекта, было одобрено 14.06.2017 г. независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (постановление № 05-2017).

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера); проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты и их обсуждение. В исследование было включено 230 больных. Средний возраст включенных в исследование пациентов достигал

87,7±5,3 года; 44,8% (103) больных были старше 90 лет. Большинство больных (76,1%) составляли женщины. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика обследованных больных
Table 1
Clinical and demographic characteristics of the examined patients

Параметры n (%)	Значение n (%)
Женщины	175 (76,1%)
Мужчины	55 (23,9%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	59 (25,7%)
ХСН*	77 (33,9%)
Фибрилляция предсердий	68 (29,6%)
Артериальная гипертензия	230 (100%)
ОНМК* в анамнезе	48 (21%)
Сахарный диабет	56 (24,4%)
Ожирение	71 (31,1%)

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

У всех включенных в исследование больных имелись признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло 5,2±0,6 баллов, варьируя от 3 до 7 баллов. Среднее значение шкалы инструментальной активности в повседневной жизни (IADL) достигало 5,2±2,2 балла, с колебаниями от 0 до 8 баллов. Среднее значение шкалы базовой активности в повседневной жизни (Индекса Бартел) составило 78,5±16,7 баллов.

Содержание витамина D в целом по группе составило 14,9±10,2 нг/мл (1,48-80 нг/мл). Дефицит витамина D обнаружен у 99 больных (43,6%), выраженный дефицит – у 83 пациентов (36,6%), недостаточность – у 28 (12,3%), нормальное содержание витамина D зарегистрировано лишь в 7,5% случаев (у 17 больных).

У долгожителей средний уровень витамина D составил 12,9±9,9 нг/мл, у лиц моложе 90 лет – 16,4±10,2 нг/мл (p=0,01). В группе долгожителей лишь 6 больных (5,9%) имели нормальные пока-

затели витамина D (рис.1). У больных моложе 90 лет выраженный дефицит витамина D обнаружен в 28,6% случаев (36 пациентов), дефицит – в 46% (у 58), недостаточность – в 16,7% (у 21), нормальный уровень – у 8,7% (11) пациентов.

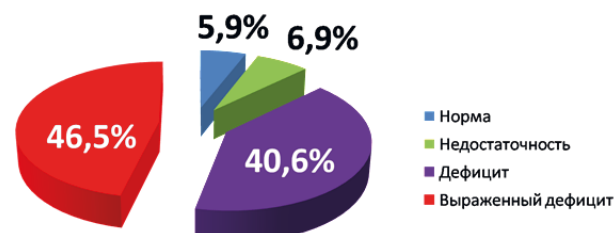


Рис.1. Содержание витамина D у долгожителей
Fig.1. Vitamin D level in centenarians

Гендерных различий по содержанию витамина D не зарегистрировано; у женщин его средний уровень достигал 14,2±8,7 нг/мл, у мужчин – 16,9±13,7 нг/мл (p=0,5). Не обнаружено также значимых различий по концентрации витамина D в группах больных, перенесших инфаркт миокарда, и без него (p=0,6), с наличием клинически значимой ХСН и без нее (p=0,8), с фибрилляцией предсердий и без данного нарушения ритма (p=0,2), с наличием в анамнезе ОНМК и без него (p=0,3), с сахарным диабетом и без нарушений углеводного обмена (p=0,5), с ожирением и без него (p=0,9). В группе пациентов с повышенной концентрацией ИЛ-6 среднее содержание витамина D в крови составило 12,6±10,0, с нормальным ИЛ-6 – 16,3±12,7 нг/мл (p=0,1). Зарегистрирована достоверная обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и содержанием витамина D (r=-0,3; p=0,01).

В таблице 2 представлены различия функциональных способностей больных с выраженным дефицитом витамина D и с его содержанием в крови ≥10 нг/мл. Как свидетельствуют данные этой таблицы, у пациентов с выраженным дефицитом витамина D отмечены существенно худшие показатели базовой и инструментальной активности в повседневной жизни, а также меньшая мышечная сила и более высокий риск падений.

У больных с гиперурикемией средняя концентрация витамина D достигала 18,0±12,3 нг/мл, с нормальной мочевой кислотой – 12,5±7,4 нг/мл

Таблица 2
Функциональные способности больных с выраженным дефицитом витамина D

Table 2
Functional abilities in patients with severe vitamin D deficiency

Показатели	Выраженный дефицит (n=83)	Норма+недостаточность+дефицит (n=147)	p
«Возраст не помеха», баллы	5,3±0,6	5,1±0,6	0,1
Индекс Бартел, баллы	70,7±18,3	82,9±14,1	<0,0001
Шкала IADL, баллы	4,1±2,4	5,8±2,0	<0,0001
Сила кисти, кг	15,0±3,9	17,6±4,5	<0,0001
Шкала падений Морсе, баллы	47,5±19,9	36,6±18,0	<0,0001

($p=0,004$). Установлена достоверная прямая корреляция между содержанием мочевой кислоты и витамина D в крови ($r=0,3$; $p=0,001$). Наряду с этим в общей группе больных отмечены достоверные позитивные взаимосвязи между содержанием витамина D и силой кисти, измеренной с помощью динамометрии ($r=0,2$; $p=0,008$), шкалой инструментальной активности IADL ($r=0,1$; $p=0,03$), показателями когнитивных нарушений ($r=0,3$; $p<0,0001$ – для

теста «Мини-Ког»; $r=0,3$; $p<0,0001$ – для теста рисования часов). Установлены обратные корреляции между уровнем витамина D и общего холестерина ($r=-0,25$; $p=0,005$), а также риском падений по шкале Морсе ($r=-0,2$; $p=0,03$). Сравнение корреляционных взаимосвязей между концентрацией витамина D и различными клиническими и лабораторными параметрами у долгожителей и больных моложе 90 лет представлено в таблице 3.

Таблица 3
Корреляционные взаимосвязи между уровнем витамина D и различными параметрами у долгожителей и больных моложе 90 лет

Table 3

Correlations between vitamin D level and various parameters in centenarians and patients <90 years

Параметры	Долгожители (n=103)		Больные <90 лет (n=127)	
	r (коэффициент корреляции)	p	r (коэффициент корреляции)	p
«Возраст не помеха»	0,05	0,61	-0,19	0,04
Индекс Бартел	-0,07	0,47	0,32	<0,0001
Шкала IADL	0,08	0,40	0,26	0,003
Сила кисти	0,18	0,13	0,27	0,009
Шкала падений Морсе	-0,014	0,899	-0,23	0,02
Тест «Мини-Ког»	0,37	<0,0001	0,16	0,1
Тест рисования часов	0,32	0,006	0,25	0,01
Креатинин	0,21	0,04	-0,48	0,59
Мочевая кислота	0,32	0,03	0,14	0,25
Гемоглобин	0,09	0,35	0,13	0,14
Общий холестерин	-0,21	0,1	-0,23	0,04
Интерлейкин-6	-0,12	0,49	-0,12	0,45
МПКТ поясничного отдела позвоночника, мг/см ³	0,11	0,30	0,12	0,18
МПКТ поясничного отдела позвоночника, T-критерий	0,31	0,004	0,13	0,15
Шейка левой бедренной кости, T-критерий	0,003	0,98	0,06	0,51
Проксимальный отдел левого бедра, мг/см ³	-0,06	0,60	0,11	0,23
Проксимальный отдел левого бедра, T-критерий	0,116	0,36	0,04	0,63
Шейка правой бедренной кости, T-критерий	0,11	0,33	0,07	0,43
Проксимальный отдел правого бедра, мг/см ³	-0,06	0,598	0,09	0,31
Проксимальный отдел правого бедра, T-критерий	0,167	0,138	0,07	0,45

Как видно из представленной выше таблицы, значимых взаимосвязей между содержанием витамина D и минеральной плотностью костной ткани в различных участках скелета не обнаружено, за исключением T-критерия в поясничном отделе позвоночника у долгожителей ($p=0,004$). Результаты сравнения показателей минеральной плотности костной ткани у долгожителей с выраженным дефицитом витамина D и с его нормальным содержанием представлены в таблице 4.

Различий в частоте встречаемости различного содержания витамина D (выраженного дефицита, дефицита, недостаточности и нормальных показателей) в группах долгожителей, перенес-

ших инфаркт миокарда и без него ($p=0,7$), с клинически значимой ХСН и без нее ($p=0,9$), с ОМНК в анамнезе и без него ($p=0,2$), с сахарным диабетом и без нарушений углеводного обмена ($p=0,4$) не зарегистрировано.

Гиперурикемия отмечена у 15,8% долгожителей с выраженным дефицитом витамина D, у 38,9% – с дефицитом, у 100% с недостаточностью и у 80% больных с нормальным содержанием данного витамина ($p=0,005$). С другой стороны, при наличии гиперурикемии у 23,5% долгожителей наблюдалось нормальное содержание витамина D, тогда как при нормальном содержании мочевой кислоты лишь 3,6% имели нормальные показатели данного витамина (рис.2).

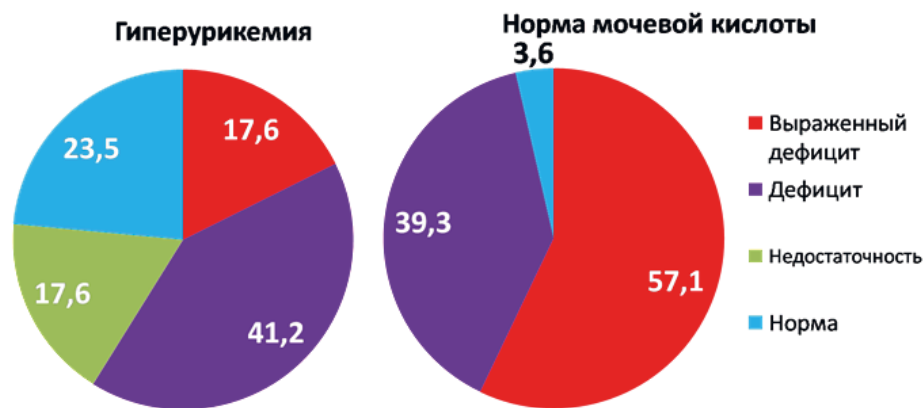


Рис.2. Различия в содержании витамина D у долгожителей с гиперурикемией и с нормальной концентрацией мочевоы кислоты
 Fig.2. Differences in vitamin D levels in centenarians with hyperuricemia and those with normal uric acid concentrations

Долгожители с высоким риском когнитивных нарушений в 55,5% случаев (40 пациентов) имели выраженный дефицит, в 36,1% (26 больных) – дефицит, в 6,9% – недостаточность и лишь в одном случае – нормальные показатели витамина D. При низком риске когнитивных нарушений у 17,6% больных отмечен выраженный дефицит, у 52,9% – дефицит, у 5,9% – недостаточность, у 23,5% – нормальное содержание данного витамина ($p=0,001$). Средний по группе уровень витамина D у долгожителей с высоким риском когнитивных нарушений составлял всего лишь $11,2 \pm 5,8$ нг/мл, тогда как с низким риском когнитивных нарушений – $20,8$ нг/мл ($p < 0,0001$). У больных с нормальным содержанием витамина D показатели теста «Мини-Ког» достигали в среднем $4,2 \pm 0,8$, в то время как при выраженном дефиците – $1,4$ ($p < 0,0001$). Вместе с тем у пациентов с нормальной концентрацией витамина D средние значения теста рисования часов достигали $1,5 \pm 1,0$, тогда как при выраженном его дефиците – $0,4$ ($p = 0,006$).

При регрессионном анализе показатели теста «Мини-Ког» оказались наиболее значимым фактором, связанным с содержанием витамина D в крови ($\beta = 0,3$; $p = 0,008$).

В нашем исследовании нормальное содержание витамина D в крови обнаружено лишь у 7,5% больных ИБС в старческом возрасте и долгожителей, в подгруппе долгожителей эта доля была еще меньше (5,9%). В изученной группе долгожителей с ИБС средние показатели витамина D в крови составили лишь $12,9$ нг/мл, что соответствует достаточно выраженному его дефициту. В другом российском исследовании средняя концентрация витамина D у долгожителей была еще меньше – $9,6$ нг/мл, а нормальное его содержание обнаружено лишь в 2% случаев. Однако средний возраст включенных в эту работу долгожителей был больше – 98 лет, по сравнению с 93 годами в нашей группе больных [9].

В польском исследовании с участием 97 долгожителей в среднем возрасте 101 год концентрация витамина D составляла в среднем $7,39$ нг/мл, по

сравнению с $19,81$ нг/мл у лиц в возрасте 65 лет [1]. В достаточно давней итальянской научно-исследовательской работе у 99 из 104 долгожителей в возрасте старше 98 лет уровень витамина D в крови был настолько низким, что его не смогли определить совсем [4]. Напротив, в китайском исследовании с участием 943 долгожителей старше 100 лет дефицит витамина D наблюдался лишь в 39,9% случаев, а средний его уровень достигал $22,7 \pm 9,5$ нг/мл [10]. В американском научно-исследовательском проекте Georgia Centenarian Study низкое содержание витамина D зарегистрировано только у 35% долгожителей [11].

Результаты как нашего исследования, так и большинства других исследований свидетельствуют об очень высокой распространенности дефицита витамина D у долгожителей, что может объясняться и длительным отсутствием солнечного света (в связи с тем, что люди такого преклонного возраста редко выходят на улицу, что приводит к существенному снижению синтеза витамина D в коже), и мальнутрицией, и нарушением всасывания витамина D, и возрастным снижением почечной функции. Интересно, что, несмотря на выраженную гетерогенность долгожителей с точки зрения состояния их здоровья, все эти люди имели достаточно тяжелый дефицит витамина D. Опыт долгожителей может свидетельствовать о том, что с одной стороны выраженный дефицит витамина D не исключает возможности достижения долголетия, а с другой – положительное влияние препаратов витамина D на долгожителей требует дополнительного подтверждения в ходе проспективных исследований [12].

В группе исследуемых больных обнаружены достоверные прямые взаимосвязи между мышечной силой, функциональными способностями больных, оцененными с помощью индекса Бартел базовой функциональной активности и шкалы IADL инструментальной активности, и содержанием витамина D. В вышеупомянутом российском исследовании у долгожителей также продемонстрированы прямые корреляции между содержанием витамина D и по-

казателями индекса Бартел и шкалы IADL [9]. Хорошо известно, что низкие концентрации витамина D в сыворотке крови ассоциируются с ухудшением функциональных способностей у лиц пожилого и старческого возраста, однако работ по изучению подобных взаимосвязей у долгожителей очень мало [3,11]. Так, в американском исследовании Georgia Centenarian Study было показано, что концентрация витамина D у 194 долгожителей напрямую связана с мышечной силой кисти [11]. Результаты китайской работы с участием 1002 долгожителей свидетельствуют о том, что наиболее низкое содержание витамина D (соответствующее первому квартилю) ассоциируется примерно с 3-кратным увеличением риска развития функциональной зависимости, оцененной с помощью индекса Бартел, по сравнению с лицами, имеющими наиболее высокий уровень данного витамина. Снижение витамина D лишь на 1 нг/мл приводило к достоверному ухудшению функциональных способностей долгожителей [3].

В нашем исследовании продемонстрирована обратная взаимосвязь между содержанием витамина D и риском падений, оцененным с помощью шкалы Морсе. Однако в бельгийском исследовании, проведенном Matheï С. и соавторами, не обнаружено значимой взаимосвязи между концентрацией витамина D, силой кисти, скоростью ходьбы и нарушениями походки у лиц старше 80 лет [6]. Тем не менее, в ходе других, достаточно многочисленных, исследований продемонстрирована убедительная взаимосвязь между низким уровнем витамина D и риском падений, а также нарушениями походки. В различных систематических обзорах и метаанализах показано, что прием препаратов витамина D, особенно в сочетании с добавками кальция, может приводить к уменьшению риска падений у пожилых людей [13,14].

В изученной нами группе долгожителей уровень витамина D был напрямую взаимосвязан с показателями скрининг-тестов для оценки когнитивных нарушений ($p < 0,0001$). Аналогично, Łukaszyk E. и соавторы показали, что в группе из 357 больных в среднем возрасте 82 года более высокая концентрация витамина D связана с лучшими когнитивными способностями больных и более низким риском развития деменции [15]. Известно, что витамин D обладает противовоспалительными, антиоксидантными и нейропротекторными свойствами, участвует в регуляции ряда нейротрансмиттеров и в стимуляции различных нейтрофических факторов (например, фактор роста нервов) [7]. Наряду с этим витамин D способен предотвращать развитие амилоидных бляшек [16]. Учитывая вышесказанное, дефицит витамина D может привести к когнитивным нарушениям, к ухудшению концентрации внимания и поведенческим нарушениям. В ряде исследований и метаанализов было показано, что содержание витамина D у пациентов с болезнью Альцгеймера и когнитивными нарушениями существенно ниже, по сравнению со здоровыми, а дефицит этого витамина ассоциируется со значительным увеличением риска развития деменции [17,18].

Достаточно интересной представляется наша находка, свидетельствующая о том, что у больных с гиперурикемией средний уровень витамина D существенно выше, чем у пациентов с нормальной концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови. Результаты предыдущих исследований по взаимосвязи между витамином D и мочевой кислотой достаточно противоречивы [19]. Так, в ряде научно-исследовательских работ было показано, что дефицит витамина D способствует увеличению риска развития гиперурикемии [20]. Напротив, другие исследователи продемонстрировали, что низкий уровень мочевой кислоты ассоциируется с более низким содержанием витамина D [21]. Результаты очень крупного метаанализа, в который были включены данные 32 исследований, свидетельствуют о том, что увеличение концентрации мочевой кислоты на 1 мг/дл ассоциируется с повышением содержания 25(OH)D в сыворотке крови примерно на 0,5 нг/мл [19].

Существует несколько гипотез, объясняющих взаимосвязь между содержанием витамина D и мочевой кислотой. Так, избыток мочевой кислоты может ингибировать фермент 1 α -гидроксилазу, тем самым препятствуя превращению 25(OH)витамина D в кальцитриол (1,25(OH)витамин D), что приводит к повышению уровня 25(OH)D, но снижению концентрации кальцитриола и увеличению содержания паратиреоидного гормона [22]. Определенную роль могут играть и генетические факторы. Продемонстрирована, например, причинно-следственная связь между полиморфизмом rs2231142 гена ABCG2, витамином D и мочевой кислотой за счет снижения уратного транспортера в проксимальных канальцах почек. Вместе с тем, длительно существующая гиперурикемия может способствовать возникновению нефропатии и прогрессированию почечной недостаточности, в результате чего может снижаться концентрация связывающего витамин D циркулирующего белка и самого витамина D [23].

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у долгожителей и больных ИБС в старческом возрасте очень часто выявляется дефицит или недостаточность витамина D. Снижение содержания витамина D сопряжено, прежде всего, с ухудшением функциональных и когнитивных способностей. Необходимы дальнейшие исследования по изучению роли витамина D при различных возраст-ассоциированных патологических состояниях в этой возрастной категории.

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. Kupisz Urbańska M, Broczek K, Galus K, et al. Age related differences in vitamin D status in Polish centenarians compared with 65 year olds. *Polish archives of internal medicine*. 2020; 130 (10): 853-859. DOI: 10.20452/pamw.15460
2. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91: 115–124. DOI: 10.2340/00015555-0980
3. Yao Y, Fu S, Shi Q, et al. Prevalence of functional dependence in Chinese centenarians and its relationship with serum vitamin D status. *Clinical Interventions in Aging*. 2018; 13: 2045–2053. DOI: 10.2147/CIA
4. Passeri J, Pini G, Troiano L, et al. Low Vitamin D Status, High Bone Turnover, and Bone Fractures in Centenarians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(11): 5109–5115. DOI: 10.1210/jc.2003-030515
5. Hill TR, Aspray TJ, Francis RM. Vitamin D and bone health outcomes in older age. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2013; 72: 372–380. DOI: 10.1017/S0029665113002036
6. Matheï C, Van Pottelbergh G, Vaes B, et al. No relation between vitamin D status and physical performance in the oldest old: results from the Belfrail study. *Age and Ageing*. 2013; 42: 186–190. DOI: 10.1093/ageing/afs186
7. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, et al. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuro Engineering and Rehabilitation*. 2010; 7:5. DOI: 10.1186/1743-0003-7-50
8. Gussago C, Arosio B, Guerini FR, et al. Impact of vitamin D receptor polymorphisms in centenarians. *Endocrine*. 2016; 53(2): 558-564. DOI: 10.1007/s12020-016-0908-7
9. Savicheva A, Eruslanova K, Dudinskaya E, Matchekhina L. Vitamin D and geriatric syndromes in centenarians. *Endocrine Abstracts*. 2021; 75: M09. DOI:10.1530/endoabs.75.M09
10. Yao Y, Fu S, Li N, et al. Sex, Residence and Fish Intake Predict Vitamin D Status in Chinese Centenarians. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23(2): 165-171. DOI:10.1007/s12603-018-1126-1
11. Haslam A, Johnson MA, Hausman DB, et al. Vitamin D status is associated with grip strength in centenarians. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2014; 33(1): 35-46. DOI: 10.1080/21551197.2013.867825
12. Ferri E, Casati M, Cesari M, et al. Vitamin D in physiological and pathological aging: Lesson from centenarians. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019; 20(3): 273-282. DOI: 10.1007/s11154-019-09522-y
13. Ling Y, Xu F, Xia X, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: An updated meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021; 40(11): 5531-5537. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.09.031
14. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(7): 1299-310. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02949.x
15. Łukaszuk E, Bień-Barkowska K, Bień B. Cognitive Functioning of Geriatric Patients: Is Hypovitaminosis D the Next Marker of Cognitive Dysfunction and Dementia? *Nutrients*. 2018; 10(8): 1104. DOI: 10.3390/nu10081104
16. Grimm MOW, Thiel A, Lauer AA, et al. Vitamin D and Its Analogues Decrease Amyloid- β (A β) Formation and Increase A β -Degradation. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(12): 2764. DOI: 10.3390/ijms18122764
17. Sultan S, Taimuri U, Basnan SA, et al. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *J Aging Res*. 2020; 2020: 6097820. DOI: 10.1155/2020/6097820
18. Sommer I, Griebler U, Kien C, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2017; 17(1): 16. DOI: 10.1186/s12877-016-0405-0
19. Isnwardana R, Bijukchhe S, Thadanipon K. et al. Association Between Vitamin D and Uric Acid in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2020; 52(10): 732–741. DOI: 10.1055/a-1240-5850
20. Peng H, Li H, Li C, et al. Association between vitamin D insufficiency and elevated serum uric acid among middle-aged and elderly Chinese Han women. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61159. DOI: 10.1371/journal.pone.0061159
21. Sipahi S, Acikgoz SB, Genc AB, et al. The Association of Vitamin D Status and Vitamin D Replacement Therapy with Glycemic Control, Serum Uric Acid Levels, and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Med Princ Pract*. 2017; 26(2): 146-151. DOI: 10.1159/000454952
22. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanasa M, et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. *Metabolism*. 2014; 63(1):150-160. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.09.018
23. Thakkinstian A, Anothaisintawee T, Chailurkit L, et al. Potential causal associations between vitamin D and uric acid: Bidirectional mediation analysis. *Sci Rep*. 2015; 5: 14528. DOI: 10.1038/srep14528

ВОЗМОЖНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНЫХ МЕТОДИК В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК С РАННИМИ ГЕСТАЦИОННЫМИ ПОТЕРЯМИ

ЯВОРСКАЯ СВЕТЛАНА ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6362-5700; докт. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Россия, 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, дом 9, e-mail: L2001@bk.ru

РЕМНЁВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5984-1109; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Россия, 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Фомина, дом 154, e-mail: rolmed@yandex.ru

ЧЕРНОВА АНАСТАСИЯ ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0598-6396; аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Россия, 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, дом 9, e-mail: anastasiya.chernova.1993@mail.ru

ДМИТРИЕНКО КСЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0886-4471; канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Россия, 656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, дом 9, e-mail: tishovakseni@mail.ru

ПЕТРОВ АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8732-5291; врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории ООО Санатория «Алтайский замок», Россия, 659900, Россия, Алтайский край, г. Белокуриха, ул. Славского, дом 29, e-mail: pav030661@yandex.ru

ГРЕБЦОВ ИВАН ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7658-9243; врач-патологоанатом КГБУЗ АКОД, Россия, 656045, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, дом 110, e-mail: grebtsov.ivan@gmail.com

Реферат. Введение. Ранние репродуктивные потери являются актуальной проблемой современного акушерства. Основную сложность для клинициста представляет поликаузальность и коморбидность невынашивания беременности малых сроков. Ключевыми этиопатогенетическими звеньями могут являться эндокринные, иммунные, гематологические нарушения, эндометриальная дисфункция, что обуславливает необходимость разностороннего, комплексного подхода к прекоцепционной подготовке. **Цель исследования** – оценка эффективности применения санаторно-курортных методик в реабилитации пациенток с ранними гестационными потерями. **Материалы и методы.** Проанализирована результативность курса лечебно-реабилитационных процедур (климатотерапия, бальнео-, пелоидо-, физио- и фитотерапия в санаторно-курортных условиях города Белокуриха Алтайского края у 79 пациенток с ранней репродуктивной потерей в анамнезе. **Результаты:** улучшение физического и психического здоровья, уменьшение ультразвуковых маркеров хронического эндометрита, наступление беременности в первый год после лечения в 70,9%, завершившейся срочными родами в 92,8% случаев. Обсуждение: высокая эффективность предлагаемой программы реабилитации, обусловлена разнонаправленным потенцирующим действием природных факторов, оказывающих мощный иммуномодулирующий, противовоспалительный и регенерирующий эффекты. **Заключение.** Комплекс санаторно-курортных процедур в сочетании с продленным курсом фитотерапии пациенткам с ранними репродуктивными потерями способствует эффективному восстановлению их психосоматического и репродуктивного здоровья, что позволяет рекомендовать данную программу для практического внедрения.

Ключевые слова: ранние репродуктивные потери, санаторно-курортные методики, фитотерапия.

Для ссылки: Яворская С.Д., Ремнёва О.В., Чернова А.Е., и др. Возможности санаторно-курортных методик в реабилитации пациенток с ранними гестационными потерями // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.71-77. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).71-77.

SPA AND RESORT POSSIBILITIES IN REPRODUCTIVE HEALTH RECOVERY IN PATIENTS WITH EARLY GESTATIONAL LOSSES

YAVORSKAYA SVETLANA D., ORCID ID: 0000-0001-6362-5700; D. Med. Sci, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Altai State Medical University, 656038, The Russian Federation, Altai Region, Barnaul, 9 Molodezhnaya str., tel.: +7 (962) 792-79-42, e-mail: L2001@bk.ru

REMNEVA OLGA V., ORCID ID: 0000-0002-5984-1109; D. Med. Sci., professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Altai State Medical University, 656038, The Russian Federation, Altai Region, Barnaul, 154 Fomina str., tel.: +7 (913) 250-02-80, e-mail: rolmed@yandex.ru

CHERNOVA ANASTASIYA E., ORCID ID: 0000-0002-0598-6396; postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of Altai State Medical University, 656038, The Russian Federation, Altai Region, Barnaul, 9 Molodezhnaya, 9, tel.: + 7 (905) 080-78-07, e-mail: anastasiya.chernova.1993@mail.ru

DMITRIENKO KSENIYA V., ORCID ID: 0000-0003-0886-4471; C. Med. Sci., associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Altai State Medical University, 656038, The Russian Federation, Altai Region, Barnaul, 9 Molodezhnaya str., tel.: +7 (962) 810-17-52, e-mail: tishovakseni@mail.ru

PETROV ANDREY V., ORCID ID: 0000-0002-8732-5291; obstetrician-gynecologist of the highest qualification category of Spa and Resort «Altai Castle», 659900, The Russian Federation, Altai Region, Belokurikha, 29 Slavskogo str., tel.: +7(903) 911-98-12, e-mail: pav030661@yandex.ru

GREBTSOV IVAN V., ORCID ID: 0000-0001-7658-9243; pathologist of Altai Regional Oncological Hospital, 656045, The Russian Federation, Altai Region, 110 Zmeinogorsky tract, tel.: + 7 (923) 644-34-77, e-mail: grebtsov.ivan@gmail.com

Abstract. Introduction. Early pregnancy loss is still an unresolved problem in obstetric and gynecology. The pathogenesis is based on the comorbidity of pathological factors such as subclinical hormonal, immune, psychoneurotic disorders and endometrial pathology. It requires complex rehabilitation pregnancy planning programs for such patients. Aim. **Aim** of research is to optimize treatment and rehabilitation measures in patients with the history of early pregnancy lost using the Belokurikha's spa and resort clusters. **Material and methods.** 79 patients with early reproductive lost

history underwent a course of medical and rehabilitation treatment in the «Altai Castle» spa and resort (Belokurikha, Altai Region). Complex spa treatment included climatotherapy and combination of various methods: balneo-, peloid-, physiotherapy and a prolonged course of herbal medicine. **Results and discussion.** Women with a history of early pregnancy loss had significant improvement in physical and mental health, ultrasound chronic endometritis markers were decreased. The first year onset pregnancy occurred in 70.9% after rehabilitation and most of them (92.8%) delivered at term. Proposed rehabilitation program is highly efficient due to the multidirectional potentiating action of natural factors that have powerful immunomodulatory, anti-inflammatory and regenerating effects. **Conclusion.** A complex rehabilitation program for patients with a history of early pregnancy lost in Belokurikha's spa and resort with a prolonged course of herbal medicine helps to make rapid psychosomatic and reproductive health recovery.

Key words: early pregnancy loss, health resort, herbal medicine.

For reference: Yavorskaya SD, Remneva OV, Cpernova AE, et al, Spa and resort possibilities in reproductive health recovery in patients with early gestational losses. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 71-77.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).71-77.

Introduction. One of the modern medical and social problems of Russian society is to save reproductive health [1]. The Russian Government has made several measures for increasing the birth rate but nevertheless natural population growth rate still remains at a low level in our country [1]. The most significant factor for reduced population growth rate is to delay reproductive issues to older age when the both partners already have somatic, gynecological, androgenic diseases which significantly reduces their reproductive health or cause infertility, miscarriage and other obstetrics complications [2].

Partners genital tract infection is one of the most frequent causes of infertility and miscarriages [3]. According to several researches, the chronic endometritis rate is up to 70-80% in the population and it can be only the one etiological factor for infertility in 20% and miscarriage up to 50% of cases [4,5]. However reproductive dysfunction is a multi-etiological pathology where a combination of factors such as subclinical hormonal, immune and psychoneurotic disorders are existing [6]. Treatment of only one etiological factor leads to success in only 30% of cases [7]. It needs to search for new integrated ways for diagnostics and reproductive health recovery treatment with the help of spa resort clusters and Russian herbal medicine.

Aim of research. Treatment and rehabilitation optimization in patients with the history of early reproductive losses using the Belokurikha's spa and resort clusters.

Materials and methods. A study design was developed in the Obstetrics and Gynecology Department of Altai State Medical University. A prospective cohort study was made in one group (single group study) to evaluate results before and after treatment rehabilitation methods of the Belokurikha's spa clusters. The cases were collected between 2019 to 2020 years in the City Pregnancy Planning Center which is a part of Maternity House №2 (Barnaul, Altai Region, Russia). All women have miscarriage history and their aim was to get a special reproductive recovery program. The study group contains 79 patients with the history of missed pregnancy during a year, chronic endometritis ultrasound signs with the following histological and immunohistochemical confirmation, having ovulatory cycles and husband's semen analysis is fertile. Exclusion criteria were recurrent pregnancy loss, acute pelvic inflammatory diseases history,

hormone-dependent gynecological disorders, fibroid, endometriosis, sub- and decompensation somatic diseases.

The research was performed in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (2013). Research protocol was approved by local Ethnic Committee of Altai State Medical University. All the patients signed written agreement for participating in research.

Firstly all the patients were examined. Ultrasound was performed on the 21-24th menstrual cycle day. Irregular external endometrium contour, thickened and heterogeneous endometrium, hyperechoic inclusions in the basal layer, endometrial thickness < 7 mm are used as ultrasound criteria of chronic endometritis [8]. Pipelle biopsy specimens were taken in the first phase of the menstrual cycle (5-7th day). After the tissue was collected, it was immediately immersed in 10 % neutral formaldehyde for fixation. It was done according to the standard Hematoxylin and Eosin stain protocol with following quantitative morphological chronic endometritis severity evaluation [9]. Immunohistochemistry was performed by following detailed procedures of the kit using monoclonal antibodies ((clone L26) Ventana (USA)) and the CD138+ phenotype using polyclonal antibodies (Spring (USA)). The results were evaluated by a quantitative method with calculation of positive cells in a field of view microscope at x400 [10].

Complex rehabilitation was the 1st step for new pregnancy planning and was carried out in Belokurikha (Altai Region) on the basis of the Altai Castle Spa and Resort. The treatment course activities lasted 14 days and consisted of manipulations aided at general recovery, central and vegetal neural systems regeneration, immune homeostasis normalization. Uterine post-inflammatory changes elimination and endometrial reception to ovarian steroids recovery were the main aims. Procedures for general psychosomatic status recovery included climatotherapy. The Resort is surrounded by a mountain zone which leads to the absence of strong winds because of what the air contains a large number of pine phytoncide fractions [11]. Patients had dosed physical activity, swimming in the pool, music therapy using the program of resonant acoustic oscillations patented by the sanatorium [12]. Detoxification and immunomodulatory therapy included intestinal lavage, treatment in the mini-sauna «Siberian

health resort UN-1» (Cedar barrel) at temperature +65 °C for 15 minutes using the patented product «Liopante» («Altai-Med», RF) in the form of slices with a natural lyophilized cut of the antlers of the Altai deer, patented underwater physiotherapy massage [13]. The bath is filled with thermal mineral-nitrogen-siliceous water with a low content of radon (5.4 nCu/dm³) directly coming from the Belokurikha wells №4E. Natural water temperature is about 38 °C. The bath duration is 15 minutes. Patients had 7 procedures. Underwater vacuum physiotherapy massage with low content radon water for the lower abdomen, suprapubic and sacral areas leads to organs and tissues microcirculation increasing, has a lymphatic drainage effect and activates the reflexogenic zones [13]. The low radon containing water has a beneficial health effect on the hypothalamic-pituitary-ovarian system function and helps to normalize sex steroid hormones ratio [14].

For uterus rehabilitation after inflammation were used preformed physical factors and pelotherapy. This combination make it possible to achieve several effects, such as analgesia and anti-inflammatory influence, improvement of blood circulation in the genital organs because of anticoagulant, disaggregating and fibrinolytic effects; normalization of the pituitary hormones balance, mild stimulation of ovaries steroidogenesis and endometrial reception recovery [15]. As physical factors were used, electrical stimulation on the electro-laser-magnetic therapy complex KAP-ELM-01 «Andro-Gyn» (7 procedures). Natural salt-saturated medium sulfide silt therapeutic mud applications (extracted from Lake Marmyshanskoye, Romanovsky district, Altai Region) on the lower abdomen and the sacral area were used for pelotherapy. Applications were laid on for 20 minutes at 38-40 °C (a course of 7 procedures).

The 2nd step therapy was a prolonged phytotherapy treatment with a certified herbal products: «Alfit-8» tea in briquettes for morning / evening intake (Alfit, Altai Territory, Russia) and phytocapsules «Gyneconorm» (Pharmzavod Galen, Altai Territory, Russia). The main components of herbal tea «Alfit-8» are bergenia, shepherd's purse, yarrow, nettle, red root. These herbs have haemostatic, immunomodulatory and anti-inflammatory effects. Motherwort has a sedative effect in the evening part. Ortilia one-sided is a part of Gyneconorm phytocapsules and has a vasodilating

effect and helps to restore the endometrial receptors [15]. The effectiveness of spa and resort treatment was evaluated in three steps. The 1st one (quick result) is before and after the course of rehabilitation. Participants were tested using the Russian version of the SF-36 questionnaire (SF-36 Health Status Survey) [16]. The 2nd step is the menstrual cycle estimation and ultrasound endometrium examination before and in 3 months after the treatment. The 3d stage is observation during a year for onset pregnancy and its outcomes.

All results were gathered in the Excel table and then statistical analysis was performed with the Statistica SPSS Version 11.0 software package. We used the method of descriptive statistics with finding the arithmetic mean, variance and calculation of the 95% confidence interval. Student's t-test was used in normal distribution. U - Mann-Whitney test (for independent samples) and T - Wilcoxon test (for related samples) were used when the outcome is not normally distributed. Nonparametric χ^2 test was used with a Yates correction for continuity to compare qualitative features. All the following conclusions are based on the statistical analysis results with the reliability conformation $p < 0,05$ [17].

Results. Patients' age ranged from 25 to 37 years old, the average age was 34.1±1.8 years. It is known that menarche age is a main reproductive function development indicator. The menarche started at 12.2 ± 1.2 years old in patients with a history of early pregnancy loss, which corresponds to the general population in Russia [18]. Among somatic diseases were found a high chronic urinary system disease frequency (cystitis, urethritis, pyelonephritis) - 63.3% and thyroid dysfunction (autoimmune thyroiditis - 16.4%). All patients had a normal hormonal status according to laboratory tests. However, every third (29.1%) woman has noticed that miscarriage has changed the menstrual cycle (oligomenorrhea, polymenorrhea, a decrease in the duration of the desquamation phase). Ultrasound examination was performed at the 21-24th menstrual cycle day and it showed the chronic endometritis markers in all examined patients. It contained irregular external endometrium contour, thickened and heterogeneous endometrium, hyperechoic inclusions in the basal layer, and endometrial thickness did not correspond to the day of menstrual cycle (table 1).

Table 1

Ultrasound characteristics of the endometrium before and after rehabilitation measures

Ultrasound parameters	Main group (n=79)		P Before and after treatment
	Before treatment %	After treatment %	
Irregular external endometrium contour	39,2	18,9	0,008
Irregularity of the line of closure of the anterior and posterior endometrium sheets	84,8	37,9	<0,001
Thickened and heterogeneous endometrium	78,5	50,6	<0,001
Hyperechoic inclusions in the basal layer	100,0	75,9	<0,001
Endometrial thickness < 7 mm (21-24 menstrual cycle day)	17,7	3,79	0,02

All patients before the rehabilitation treatment underwent standard morphological and immunohistochemical examination for diagnosis verification. Diffuse inflammatory infiltrates were found in 39.2.0% cases, focal had 60.7% women. Infiltrates were presented by monocytes, neutrophils, plasma cells, macrophages. Focal stromal fibrosis was found in every second patient (49.4%). Fortunately diffuse stromal fibrosis was not detected. Stroma periglandular and perivascularly single lymphoid cells were found in 80.5% of cases. Lymphoid cells were formed clusters perivascularly and periglandular in the stroma and

were determined in 20,5 % of all cases. Hypoplastic variant of chronic endometritis is the most problematic for recovery and it was diagnosed in 12.6% of cases. Histochemical examinations detected subpopulation composition of lymphocytes, CD138+ and CD20+ phenotypes in 100% of cases. In all cases the chronic endometritis morphological and histochemical signs were regarded as mild or moderate ones more rarely. There were no histological signs of severe inflammation in the endometrium in the patients of the studying group.

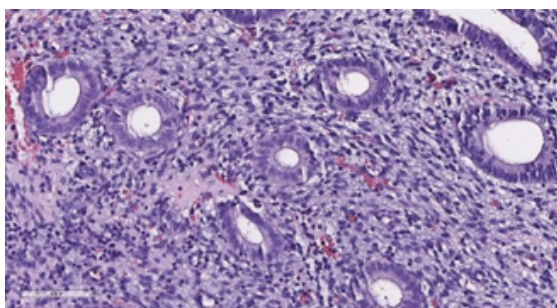


Fig.1. Endometrium with focal moderate lymphoid infiltration, mild stromal fibrosis. H&E, x320

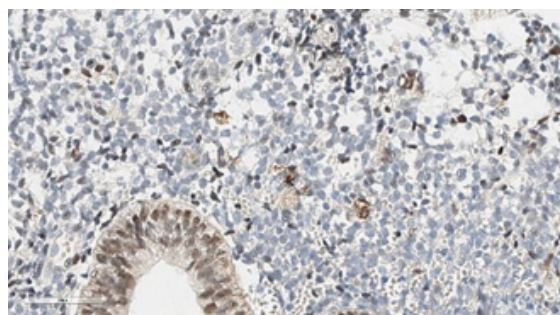


Fig.2. Accumulation of three plasma cells in the stroma. Histochemical examination CD138, x400

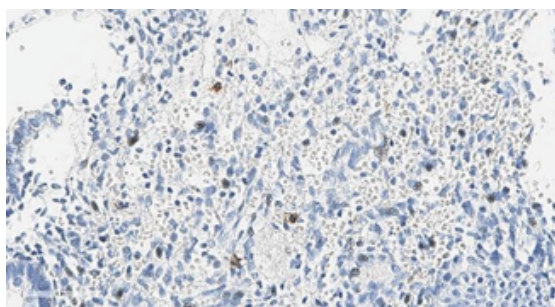


Fig.3. B-lymphocytes in the stroma. Histochemical examination CD20, x400

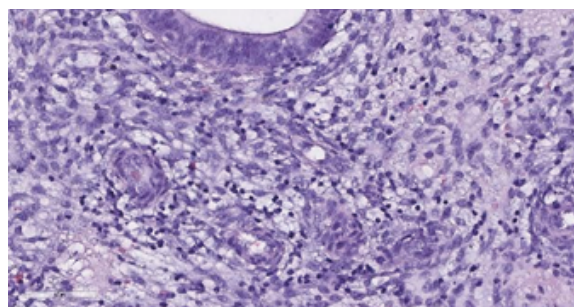


Fig.4. Perivascular lymphoid infiltration. H&E, x320

Ultrasound was performed in three months in "implantation window" time and showed a significant improvement in all criteria (table1).

We tested the patients before and on the last day of the rehabilitation course with quality of life scale SF-36 to assess the clinical effectiveness of a spa and resort

health rehabilitation course for patients with an early pregnancy loss history (table 2).

The results of analysis have shown that many assessed indicators exceeded the average values characteristic of the Russian population [19]. However, role indicators physical and emotional functioning

Table 2

Quality of life indicators on the SF-36 scale before and after a course of rehabilitation course

Index	Before course	After course	Average population indicators
Physical functioning (PF)	84,2	83,6	77,02
Role physical functioning (RP)	51,0	95,0	53,80
Pain intensity (BP)	70,9	83,1	61,30
General health (GH)	69,0	80,8	56,56
Vital activity (VT)	58,6	72,8	55,15
Social functioning (SF)	70,5	82,5	69,67
Role emotional functioning (RE)	53,3	100,0	57,23
Mental health (MH)	63,5	74,7	58,82

was below the population average. It means that their daily activities were limited due to their physical and emotional state. All the estimated indicators were not only higher than the average population, but also significantly increased compared to the initial data at the end of the rehabilitation course. This data suggests a rapid positive effect of the health-improving course on the physical and psychological health of patients with a history of early reproductive loss. Menstrual cycle normalization was noted in 3 months after the end of the rehabilitation course and it is a primary evaluation test of the hypothalamic-pituitary-ovarian system work. The frequency of oligo- and polymenorrhea was decreased (29.1% and 7.6%; $p < 0.001$).

During a year of onset pregnancy occurred in the majority of patients (56 women, 70,9%) who underwent a course of rehabilitation activities in Belokurikha spa and resort. The most fertile were the first three months after the end of the rehabilitation planning pregnancy course (median - 2.24 months). But the onset of pregnancy is only the first step in solving the reproductive issues. We analyzed pregnancy outcomes and found that early pregnancy loss occurred in 7.2% of cases, which is lower than in the general population [7], term labor happened in 92.8% of cases. Patients after an episode of early pregnancy loss have a reduced physical and mental health. Our complex rehabilitation program in Belokurikha spa and resort allows us to quickly reduce the level of stress, clean the body from toxins, normalize immune system functioning and rehabilitate the endometrium inflammation injury and, namely increase the overall level of psychosomatic and gynecological health. The long-term (three monthly courses) phytotherapy use allows to consolidate the rehabilitation effects in the planning pregnancy stage and helps to restore reproductive health with onset successful pregnancies in 70.9% during a year after the case of reproductive loss.

Discussion. Complex rehabilitation in spa and resort centers of patients with a history of early reproductive loss and chronic endometritis contributes to the rapid recovery of the physical and mental status of patients. The onset pregnancy rate has reached 70.9% during the first year after treatment and term deliveries rates have been very high up to 92.8%. Such applied treatment and rehabilitation program effectiveness is probably due to the multidirectional therapeutic effect of the applied natural physical factors, such as radon therapy and mud therapy, and preformed factors (electro-laser-magnetic therapy) [20, 21]. Ultrasound and endometrium histological dates have demonstrated the prevalence of chronic inflammatory lesions of the endometrium among patients with early reproductive loss. The results of the control ultrasound examination and its combination with the clinical result (percentage term deliveries) confirm the high immunomodulatory and anti-inflammatory efficacy of the methods used in the program. Previously, a number of authors have already shown the clinical results of such immunomodulatory and anti-inflammatory procedures as immunocytotherapy, intravenous administration of fat emulsions [22], the use of copper electrophoresis in

combination with laser and magnetic therapy [23]. Our method differs from others by minimally invasiveness and a more expanded arsenal of clinical effects: normalization of steroidogenesis, fibrinolytic, lymphatic drainage and detoxification effects. Prolonged herbal medicine (2-3 months) leads to the balneotherapy and pelotherapy therapeutic effects consolidation. It is the additional mechanism for long-term activation of the body's regulatory systems (neurotropic, immunotropic and hormonal), which contributes to the complete restoration of the psychosomatic and reproductive health of women.

Conclusion. Early reproductive loss remains an unresolved and relevant problem in the doctors' clinical work. It is still continuing the scientific search for effective methods of rehabilitation and pregnancy planning methods in patients with early pregnancy loss history. In our treatment and rehabilitation program we tried to combine the use of methods that have a positive effect on various etiological and pathogenetic pathways leading to reproductive losses. The results of the study allow us to recommend a complex rehabilitation of patients with early pregnancy lost in Belokurikha spa and resort with the using climatotherapy, radon therapy, detensor therapy, intestinal lavage, a program of resonant-acoustic oscillations, mud applications and herbal medicine in a wide clinical practice

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Research transparency. *The authors are solely responsible for providing the final version of the manuscript for publication. The research was carried out on the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology ASMU as a part of the dissertation research «Pregravid preparation of patients with reproductive losses using natural physical factors (clinical and experimental study)».*

Financing. *All authors participated in the concept, study design and in writing the manuscript development and didn't receive a research fee. The final version of the manuscript was approved by all authors. The research was carried out as part of a Government Grant "Providing a grant for conducting scientific research on developing regional natural healing resources and developing methodologies for their use, reservation and searching promised land for the spa and resort industry development in Altai Region". Financing was partly made from the grand resources. Particularly, endometrium immunohistochemical examination was realized on the grand support.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Концепция демографической политики РФ на период до 2025 г. (утв. Указом Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351) (дата обращения: 05.11.2022) [Концепция демографической политики РФ на период до 2025 г. (утв. Указом Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351) [The concept of the Russian Federation demographic policy for the period up to 2025 year (approved Decree of the President of the Russian Federation of 9 October, 2007, № 1351)] <https://base.garant.ru/191961/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#friends/> data obrashcheniya [date of request]: 05.11.2022 (In Russ.)].

2. Fossé NA, Hoorn MP, Lith JM, et al. Advance paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020; 26(5):650-669. DOI: 10.1093/humupd/dmaa010
3. Ravel J, Moreno I, Simo C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224(3): 251-257. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019
4. Vitagliano A, Noventa M, Gizzo S. Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: Is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? *Am J Reprod Immunol*. 2017; 77(1): 116-121. DOI: 10.1111/aji.12597
5. Vitagliano A, Saccardi C, Litta PS, et al. Chronic endometritis: Really so relevant in repeated IVF failure? *Am J Reprod Immunol*. 2017; 78(6). DOI: 10.1111/aji.12758
6. Bruce K, Young BK. A multidisciplinary approach to pregnancy loss: the pregnancy loss prevention center. *J Perinat Med*. 2018; 47(1): 41-44. DOI: 10.1515/jpm-2018-0135
7. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Изд. 3-е, перераб. и доп. М.: StatusPraesens, 2020; 800. [Radzinskiy VE, Orazumuradov AA, Abramov AU. Early gestational ages pregnancy. From pregnancy planning to health gestation. 3-rd ed. [Beremennost' rannih srokov. Ot pregravidarnoj podgotovki k zdorovoj gestacii]. М.: StatusPraesens. 2020; 800. (In Russ.)]. <https://kingmed.info/media/book/5/4690.pdf>
8. Alonso L, Carungo J. Chronic Endometritis: Three-dimensional ultrasound and hysteroscopy correlation. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020; 27(5): 993-994. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.028
9. Murdock TA, Veras EFT, Kurman RJ, Mazur MT. Diagnosis of endometrial biopsies and curetings. Springer. 2019; 3: 199. DOI: 10.1007/978-3-319-98608-1
10. W. Glenn McCluggage. Benign Diseases of the Endometrium. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 2011; 305–358 DOI:10.1007/978-1-4419-0489-8_7
11. Джабарова Н.К., Яковенко Э.С., Сидорина Н.Г. и др. Перспективы развития Белокурихинской курортной зоны Алтайского края // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т.93, вып.2. – С.43-47. [Dzhabarova NK, Yakovenko S, Sidorina NG, et al. Perspektivy razvitiya Belokurikhinskoy kurortnoy zony Altayskogo kraya [The prospects for the further development of the Belokurikha spa and health resort territory in the Altai region]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury* [Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture]. 2016; 93(2): 43-47. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort2016243-47
12. Патент №2408397 Российская Федерация, МПК А61М 21/00(2006.01). Способ формирования аудиорядов музыки для музыкотерапии: 2009136016/14: заявл. 29.09.2009: опубл. 10.11.2011 / Анисимов Б.Н. – 5 с.: ил.- Текст: непосредственный [Patent №2408397 Rossiyskaya Federatsiya, МПК А61М 21/00(2006.01). Sposob formirovaniya audioryadov muzyki dlya muzykoterapii [A method of forming audio sequences of music for music therapy]: 2009136016/14: заявл. 29.09.2009: opubl. 10.11.2011 / Anisimov BN. – 5 с.: ил. - Текст: непосредственный. (In Russ.)].
13. Патент №25500930 Российская Федерация, МПК А61Н 9/00(2006.01). Устройство для проведения гидродинамического массажа и способ его использования: 2014106766/14: заявл. 24.02.2014: опубл. 20.05.2015 / Анисимов Б.Н., Курочка С.П., Карбышева Н.В. и др. – 7 с.: ил.- Текст: непосредственный [Patent №25500930 Rossiyskaya Federatsiya, МПК А61Н 9/00(2006.01). Ustroystvo dlya provedeniya gidrodinamicheskogo massazha i sposob ego ispol'zovaniya [A device for hydrodynamic massage and the method of its use]: 2014106766/14: заявл. 24.02.2014: opubl. 20.05.2015 / Anisimov BN, Kurochka SP, Karbysheva NV i dr. – 7 s.: ill. - Tekst: neposredstvennyy. (In Russ.)].
14. Разумов А.Н., Пурига А.О., Юрова О.В. Современные возможности радонотерапии в медицинской реабилитации пациентов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т.92, вып.4. – С. 54-60. [Razumov AN, Puriga AO, Yurova OV. Sovremennyye vozmozhnosti radonoterapii v meditsinskoy reabilitatsii patsientov [The modern applications of radon therapy for the medical rehabilitation of the patients]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoi kultury* [Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture]. 2015; 92 (4): 54-60. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort2015454-60
15. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная терапия // Национальное руководство. Геотар-Медиа. – 2016. – С.164-172. [Ponomarenko GN. Fizicheskaya i reabilitatsionnaya terapiya [Physical and Rehabilitation Therapy]. *Natsional'noe rukovodstvo* [National guide]. Geotar-Media. 2016; 164-172. (In Russ.)].
16. Açma A., Carrat F., Hejblum G. Comparing SF-36 Scores collected through Web-Based Questionnaire Self-completions and Telephone Interview: An Ancillary study of SENTIPAT Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2022. 24(3): e29009. DOI: 10.2196/29009
17. Румянцев П.О., Саенко У.В., Румянцева У.В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ. Проблемы Эндокринологии. – 2009. – Т. 55, вып.5 – С. 48-55. [Rumanzev PO, Saenko UV, Rumanzeva UV. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoy praktike. CHast' I. Odnomernyj statisticheskij analiz [Analysis statistical methods in clinical practice. Part I. Univariate statistical analysis]. *Problemy Endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2009; 55(5): 48-55 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl200955548-55
18. Reshetnikov E.A., Ponomarenko I.V., Chursov M.I. Menarche age in Russian women is associated with the ESR2 candidate gene. *Gene*. 2019;20 (686):228-236 doi: 10.1016/j.gene.2018.11.042.
19. Амирджанова В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж»). *Научно-практическая ревматология*. – 2008 – Т. 46, вып.1. – С. 36-48. [Amirjdanova VN. Population indicators of quality of life according to the SF-36 questionnaire (results of the Mirage multicenter study of quality of life) [Populyacionnye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku SF-36 (rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya kachestva zhizni «Mirazh»)]. *Scientific*

- and practical rheumatology [Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.]. 2008; 46 (1): 36-48 (In Russ.).
20. Макарова О.Г., Мазко О.Н., Голубенко Ю.В. Лечебные грязи как биоресурсы Алтайского края. Бюллетень медицинской науки. – 2018 – Т. 2, вып.10. – С. 16-19. [Makarova OG, Mazko ON, Golubenko UV. Lechebnye gryazi kak bioresursy Altayskogo kraya [Therapeutic mugs as bioresources of Altay region]. Byulleten' meditsinskoj nauki [Bulletin of Medical Science]. 2018; 2 (10): 16-19 (In Russ.).]
 21. Hofmann W, Lettner H, Hubmer A. Dosimetric Comparison of Exposure Pathways to Human Organs and Tissues in Radon Therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(20): 10870. DOI: 10.3390/ijerph182010870
 22. Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К., Вторушина В.В., и др. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови в первом триместре беременности у женщин с привычным выкидышем на фоне проведения иммуноцитотерапии. *Акушерство и гинекология*. – 2015 – Т. 6. – С. 59-66. [Krechetova LV, Tetrushvili NK, Vtorushina VV et al. Dinamika subpopulyacionnogo sostava limfocitov perifericheskoj krovi v pervom trimestre beremennosti u zhenshchin s privychnym vykidyshe na fone provedeniya immunocitoterapii. [Dynamics of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in the first trimester of pregnancy in women with recurrent miscarriage during immunocytotherapy]. [Akusherstvo i ginekologiya Obstetrics and gynecology]. 2015; 6: 59-66 (In Russ.).] DOI: 10.1134/S0006297920050077
 23. Ткаченко Л.В., Линченко Н.А., Андреева М.В., Шевцова Е.П. Особенности комплексной прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности инфекционного генеза. *Вестник ВолГМУ*. – 2022 – Т. 1. [Tkachenko LV, Linchenko NA, Andreeva MV, Shevzova EP. Osobennosti kompleksnoj pregravidarnoj podgotovki zhenshchin s privychnym nevnashivaniem beremennosti infekcionnogo geneza. Vestnik VolGMU. 2022; 1. (In Russ.).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-kompleksnoy-pregravidarnoy-podgotovki-zhenshchin-s-privychnym-nevnashivaniem-beremennosti-infekcionnogo-geneza>

К ВОПРОСУ О РИСКАХ МАЛИГНИЗАЦИИ ЭНДОМЕТРИОМ ЯИЧНИКА

ГАБИДУЛЛИНА РУШАНЯ ИСМАГИЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7567-6043; Scopus AU-ID 57215670415, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. +7917289-93-10, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

МИННУЛЛИНА ФАРИДА ФОАТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8270-085x, Author ID: 384178, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института фундаментальной Медицины и Биологии ФГА-ОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д.74; заведующая отделением гинекологии №2 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54, телефон: +7987233-04-78, e-mail: minnullina_f@mail.ru

АХМЕТОВА ДИНАРА ИЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0009-0000-9612-454X, ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии №1 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» 420103, РФ, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54, тел. +7937527-53-55 e-mail: dinara.akhmetova.2496@mail.ru

ЗАРИПОВА АЛИЯ ШАВКАТОВНА, ORCID ID 0000-0002-2701-319X, аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева КГМУ, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. +7-917-25-05-070, e-mail: zaripovaash@yandex.ru

ЗИДИХАНОВА КАМИЛЯ ИЛЬШАТОВНА, ORCID ID 0009-0006-3349-1573 ординатор кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, e-mail: kamilya.zidihanova@yandex.ru

РООТ ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID 0009-0001-2214-536, студент медико-биологического факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, e-mail: dariayaalexandrovna@mail.ru

Реферат. Введение. Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием. В последние несколько лет накапливаются новые данные, подтверждающие, что эндометриоз связан с повышенным риском злокачественных новообразований яичников, эндометрия, молочной железы, щитовидной железы. Наиболее частой формой эндометриоза являются эндометриомы. **Цель исследования:** провести анализ эпидемиологических и генетических исследований рисков неопластической трансформации эндометриом яичников по результатам поиска в электронных ресурсах MEDLINE, EMBASE, Elibrary за период с 2012 по 2023 гг. **Результаты.** Эпидемиологическими и генетическими исследованиями доказано наличие риска малигнизации эндометриом с развитием рака яичников, ассоциированного с эндометриозом. Достоверно установлена связь с двумя гистотипами эпителиального рака яичников таких как светлоклеточный и эндометриоидный рак. Исследование геномных ассоциаций (GWAS) подтвердило наличие риска развития рака эндометрия у женщин с эндометриозом, что было показано ранее эпидемиологически. Поиск генов и путей, лежащих в основе этих сложных заболеваний, является важным шагом на пути к пониманию их патогенеза, разработке более совершенных диагностических и терапевтических инструментов. **Заключение.** В обзоре представлены эпидемиологические и генетические доказательства рисков рака яичников и рака эндометрия у женщин с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриома, рак яичников, рак эндометрия, генетическая ассоциация.

Для ссылки: Габидуллина Р.И., Миннуллина Ф.Ф., Ахметова Д.И., и др. К вопросу о рисках малигнизации эндометриом яичника // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.78-82. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).78-82.

ON THE RISKS OF MALIGNISATION OF OVARIAN ENDOMETRIOMAS

GABIDULLINA RUSHANIA I., ORCID ID: 0000-0002-7567-6043; Scopus AU-ID 57215670415, D. Sci (Med.), D. Med. Sci, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-917-28-99-310, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

MINNULLINA FARIDA F., ORCID ID: 0000-0001-8270-085x, C. Med. Sci, associate professor of the department of obstetrics and gynecology of Institute of Biology and Fundamental Medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx Str., 74, head of the gynecological department of the State Clinical Hospital No. 7, Russia, 420103, Kazan, Marshal Chuikov street, 54, tel.: +7(987)233-04-78, e-mail: minnullina_f@mail.ru

AKHMETOVA DINARA I., ORCID ID: 0009-0000-9612-454X, assistant professor of the Department of Obstetrics and gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, obstetrician-gynecologist of the State Clinical Hospital No. 7, Russia, 420103, Kazan, Marshal Chuikov street, 54tel. +79172531578, e-mail: dinara.akhmetova.2496@mail.ru

ZARIPOVA ALIYA SH., ORCID ID 0000-0002-2701-319X, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology named after V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, tel. +7-917-25-05-070, e-mail: zaripovaash@yandex.ru

ZIDIHANOVA KAMILIYA I. ORCID ID 0009-0006-3349-1573 resident of the Department of Obstetrics and gynecology named after prof.V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: kamilya.zidihanova@yandex.ru

ROOT DARYA A., ORCID ID 0009-0001-2214-536 student of the faculty of Medicine and Biology, Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: dariayaalexandrovna@mail.ru

Abstract. Introduction. Endometriosis is a widespread gynecological disease. In the last few years, new data have been accumulating confirming that endometriosis leads to an increased risk of malignant neoplasms of the ovaries, endometrium, breast and thyroid gland. The most commonly found form of endometriosis is endometrioma. **Objective:** to analyze epidemiological and genetic studies of the risks of neoplastic transformation of ovarian endometriomas based on search results in electronic resources MEDLINE, EMBASE, Elibrary from 2012 to 2023. **Results.** Epidemiological and genetic studies have proven the risk of malignancy of endometriosis with the development of ovarian cancer related to endometriosis. Studies confirmed, that two histotypes of epithelial ovarian cancer, such as clear-cell and endometrioid cancer, most closely related to endometriosis. Genome-wide association studies (GWAS) have confirmed the risk of endometrial cancer in women with endometriosis, which was shown earlier than epidemiological studies. Finding the genes and pathways underlying these complex diseases is an essential step toward developing better diagnostic and therapeutic tools. **Conclusion.** The review presents epidemiological and genetic evidence of the risks of ovarian cancer and endometrial cancer in women with endometriosis.

Keywords: endometriosis, endometrioma, ovarian cancer, endometrial cancer, genetic association.

For reference: Gabidullina RI, Minnullina FF, Akhmetova DI, et al. On the risks of malignisation of ovarian endometriomas. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 78-82. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).78-82.

Введение. Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием. Встречается с частотой 6 - 10% у женщин репродуктивного возраста, но при бесплодии достигает 20-50%, а при хронической тазовой боли - 40–60% [1]. Выделяют три клинические формы эндометриоза, которые могут сочетаться друг с другом: 1) поверхностный перитонеальный эндометриоз, 2) эндометриодные кисты яичников (эндометриома) и глубокий инфильтративный эндометриоз [2]. Наиболее частой формой эндометриоза являются эндометриомы, частота которых среди женщин с установленным диагнозом эндометриоза составляет 55% [3, 4].

Несмотря на то, что эндометриоз считается доброкачественным эстрогензависимым заболеванием, имеется ряд патогенетических особенностей, присущих раку, таких как хроническое воспаление, высокая частота рецидивов, активный ангиогенез и резистентность к апоптозу, способность к инвазии в другие ткани и метастазированию [1, 5]. В отличие от рака при эндометриозе эктопически расположенная ткань морфологически напоминает нормальный эндометрий. Тем не менее, в последние несколько лет накапливаются новые данные, подтверждающие, что эндометриоз связан с повышенным риском злокачественных новообразований яичников, эндометрия, молочной железы, щитовидной железы [6].

Цель исследования: провести анализ эпидемиологических и генетических исследований рисков неопластической трансформации эндометриом яичников по результатам поиска в электронных ресурсах MEDLINE, EMBASE, Elibrary за период с 2012 по 2023 гг.

Результаты. В настоящее время не вызывает сомнений наличие риска малигнизации эндометриом с развитием рака яичников, ассоциированного с эндометриозом. Достоверно установлена связь с двумя гистотипами эпителиального рака яичников таких как светлоклеточный рак яичников (СРЯ) и эндометриодный рак яичников (ЭНРЯ). Эта связь была подтверждена на молекулярном уровне благодаря обнаружению общих локусов и мутаций в генах, связанных с эндометриозом и раком яичников [7, 8].

Впервые еще J. Sampson описал ассоциированную с эндометриозом эндометриодную кар-

циному яичников в 1925 г. [9]. С тех пор проведено большое количество исследований в этом направлении. Установлено, что пожизненный риск развития рака яичников (РЯ) у женщин с эндометриозом низок и составляет примерно 1,9% (по сравнению с 1,4% популяционного риска). Однако наличие эндометриоза на 50% повышает риск развития РЯ у женщин, особенно светлоклеточного (СРЯ) или эндометриодного (ЭНРЯ) гистотипов, при которых риск соответственно утраивается или удваивается [10]. В объединенном метаанализе 13 исследований, включавшем 7 911 женщин с раком яичников и 13 226 женщин контрольной группы, частота самоотчетов об эндометриозе была значительно выше среди женщин с РЯ. После поправки на продолжительность использования оральных контрацептивов, паритета, стратификации по возрасту и этническому происхождению риск был значительно повышен для СРЯ (отношение шансов (ОШ) 3,05, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,43–3,84, $p < 0,0001$), для ЭНРЯ (ОШ 2,04, 95% ДИ: 1,67–2,48, $p < 0,0001$) и серозной карциноме низкой степени злокачественности (ОШ 2,11, 95% ДИ: 1,39–3,20, $p < 0,0001$) [11]. M. Hermens и соавт. в популяционном когортном исследовании ENOCA с использованием голландского общенационального регистра гистопатологии и цитопатологии, включавшем 131 450 женщин с гистологически подтвержденным эндометриозом и 132 654 женщины группы контроля того же возраста определили коэффициент заболеваемости РЯ 7,18 (95% ДИ: 6,17–8,46). При этом была установлена сильная связь с двумя подтипами: коэффициент заболеваемости составил для светлоклеточного 21,34 (95% ДИ: 14,01–32,51) и эндометриодного рака яичников - 29,06 (95% ДИ: 20,66–40,87). При этом, важно отметить, что рак яичников у женщин с эндометриозом развивался раньше - в 56 лет (межквартильный интервал 49–63) в сопоставлении с 60 годами в контрольной группе (межквартильный интервал 53–67). Другим важным выводом этого исследования является то, что женщины, страдавшие эндометриозом в репродуктивном возрасте, имеют повышенный риск развития рака яичников в постменопаузе несмотря на то, что симптомы эндометриоза обычно нивелируются в этот период [12].

Возникновение РЯ у женщин с эндометриозом ставит ряд вопросов в клинической практике. Необходимо учитывать, что ассоциированный с эндометриозом РЯ может развиваться у женщин в 35-55 лет. Сонографическая диагностика РЯ на ранней стадии затруднена, поскольку злокачественная трансформация может затронуть небольшой участок на внутренней поверхности эндометриомы. При этом если ЭНРЯ встречается как низкой, так и высокой степени злокачественности, то СРЯ является карциномой высокой степени злокачественности и имеет плохой прогноз на поздних стадиях вследствие рано развивающейся резистентности к препаратам платины [13]. Сонографическая картина типичной эндометриомы в большинстве случаев представляет собой однокамерную (или многокамерную с числом до четырех очагов) кисту, содержащую однородную эхогенность «матового стекла» без определяемых солидных или васкуляризованных папиллярных частей. Пограничные опухоли и карциномы, возникающие из эндометриомы, обычно включают васкуляризованный солидный компонент. В исследованиях установлено, что возраст женщин старше 45 лет и большой размер эндометриомы (≥ 8 см) являются независимыми предикторами злокачественной трансформации при эндометриозе [2, 14].

Кроме диагностики, вероятность развития неопластического процесса создает проблему и в лечении этих пациенток. У женщин с эндометриозом обычно проводят хирургическое вмешательство с сохранением яичника, либо путем иссечения кисты, либо, в случаях, когда необходимо сохранить максимум ткани яичника для поддержания фертильности, путем фенестрации и лазерной абляции внутренней части эндометриомы, а также этанольной склеротерапии [1, 4]. Совершенно другие подходы предусматривает установленный диагноз РЯ. Лечение проводят онкологи и вмешательство предусматривает удаление яичников без вскрытия брюшной полости для исключения инсеминации брюшной полости. Объем хирургического вмешательства часто включает резекцию опухолевых масс, гистерэктомию, двустороннюю сальпингофорэктомию, оментэктомию и адекватную оценку тазовых и парааортальных лимфатических узлов [15]. Поэтому диагноз должен быть верифицирован до операции, что требует высокого качества трансвагинальной сонографии. Магнитно-резонансная томография хотя и дает дополнительную информацию, но не является стандартным методом предоперационной оценки эндометриом. Определение онкомаркера СА-125 имеет низкую специфичность для РЯ, поскольку может быть повышен при эндометриозе. Поиску чувствительного и высокоспецифичного биомаркера посвящено большое количество исследований, однако проблема остается нерешенной [16].

Механизм канцерогенеза до настоящего времени не известен. Опубликованы результаты исследования геномных ассоциаций (GWAS), убедительно доказывающих генетический вклад в риск развития

как эндометриоза, так и РЯ. В настоящее время установлены в общей сложности 19 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с риском эндометриоза и 34 – с раком яичника. Выявлены генетические совпадения между этими заболеваниями у женщин, то есть выявлена общая наследственная предрасположенность [17]. Mortlock S. и соавт., используя перекрестный метаанализ, определили 28 общих локусов, способствующих риску как эндометриоза, так и рака, из которых 19 имеют общегеномное значение [18]. В предшествующем исследовании Lu Y. и соавт. наиболее сильные генетические корреляции (rg) эндометриоза наблюдались со светлоклеточным РЯ (rg = 0,51, 95% ДИ = 0,18–0,84), а также с эндометриодным РЯ (rg = 0,48, 95% ДИ = 0,07–0,89). Установлена связь с серозным РЯ низкой степени злокачественности (rg = 0,40, 95% ДИ = 0,05–0,75) [17]. В более позднем и более крупном исследовании генетическая корреляция между эндометриозом и светлоклеточным РЯ составила 0,71, эндометриодным - 0,48 [18]. Полученные результаты полностью подтверждают установленные эпидемиологические связи между эндометриозом и этими гистотипами РЯ [17, 18].

Дальнейшие исследования позволили выявить различные генетические варианты, гены и пути, которые задействованы в канцерогенезе, такие как FSHB, VETZ, WNT4, GREB1, KDR, GDAP1, HNF1B. Не останавливаясь на перечислении всех генов, следует отметить, что это гены, ответственные за гормональную регуляцию, клеточную адгезию, сигнальные пути, а также факторы транскрипции, гены-супрессоры опухоли и т.д. Выявление генов, участвующих в модуляции клеточного цикла, апоптозе, реакции на окислительный стресс и эпителиально-мезенхимальном переходе, а также нарушение регуляции этих путей может свидетельствовать о роли микроокружения в развитии опухоли. Эти результаты не только вносят вклад в понимание патогенеза заболеваний, но и определяют геномные мишени для фармакологического воздействия, а также могут способствовать целенаправленному скринингу РЯ у женщин с эндометриозом [2, 7].

Безусловно общая генетика лишь частично объясняет наблюдаемую связь между эндометриозом и раком яичников. В патогенезе неопластической трансформации при эндометриозе особое значение придается аномальному иммунному ответу и измененной гормональной среде [19]. Считается, что активные формы кислорода в присутствии свободного гема и каталитического железа в составе «шоколадных» кист, могут привести к усилению окислительного стресса и повреждению ДНК в эпителиальном слое эндометриом. Таким образом, окислительный стресс и хроническое воспаление, вызывая мутации в соматических клетках могут способствовать развитию и прогрессированию злокачественных новообразований яичников, ассоциированных с эндометриозом. Активно продолжают исследование комплекса SWI/SNF и его субъединицы ARID1A. Известно, что ARID1A защищает от онкогенеза, вызванного воспалением. Сочетание

мутации, приводящей к инактивации ARID1A и мутаций, активирующих PIK3CA, необходимы для инициации развития рака [20]. Полученные знания важны не только для понимания механизмов канцерогенеза, но и для таргетной терапии злокачественных опухолей [21, 22, 23, 24]. Так например, ингибиторы семейства белков BET (бромдомен и дополнительный терминальный домен) ингибируют пролиферацию линий раковых клеток с мутацией ARID1A *in vitro*, а также в моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациентов. Несколько ингибиторов BET, таких как iBET-762, в настоящее время проходят испытания фазы I-II [21].

Эндометриоз и рак эндометрия имеют многочисленные общие факторы риска. Риск развития рака эндометрия (РЭ) у женщин с эндометриозом совсем недавно был убедительно продемонстрирован эпидемиологическими исследованиями [25, 26]. Большое популяционное исследование в Дании, включавшее 45 790 женщин с клиническим диагнозом эндометриоза, выявило повышенный риск развития рака эндометрия. Стандартизированный коэффициент заболеваемости (СКЗ) РЭ через год после диагностики эндометриоза составил 1,43 (95% ДИ: 1,13–1,79), через 10 лет 1,51 (95 % ДИ: 1,15–1,95) [25]. Другое исследование, включавшее 15 488 тайваньских женщин, позволило выявить аналогичную связь. Для женщин с диагнозом эндометриоз в возрасте старше 40 лет СКЗ РЭ составил 7,08 (95% ДИ: 2,33–21,55) [26].

Полученные эпидемиологические данные были подтверждены исследованием геномных ассоциаций. Генетический корреляционный анализ выявил умеренную, но значимую генетическую корреляцию ($r_g = 0,23$, $p = 9,3 \times 10^{-3}$). Мета-анализ GWAS идентифицировал 13 общих локусов, связанных как с эндометриозом, так и с раком эндометрия. При этом один однонуклеотидный полиморфизм rs2475335) гена RTPRD показал значимость на общегеномном уровне (ОШ = 1,11, 95% ДИ = 1,07–1,15, $p = 4,9 \times 10^{-8}$). RTPRD является членом семейства рецепторных белков тирозинфосфатаз (РТР), некоторые из которых, функционируют либо как супрессоры опухолей, либо как онкогены [27]. Таким образом, в настоящее время подтверждено, что часть случаев рака эндометрия имеет общие факторы генетической предрасположенности с эндометриозом. Поиск генов и путей, лежащих в основе этих сложных заболеваний, является важным шагом на пути к разработке более совершенных диагностических и терапевтических инструментов для обоих заболеваний [28, 29].

Наличие убедительных доказательств связи эндометриоза и онкологических заболеваний вызывает опасения и, возможно, потребует разработки стратегии долгосрочного ведения пациенток с эндометриозом на протяжении всей жизни от полового созревания до постменопаузы [30].

Заключение. Наиболее частой формой эндометриоза являются эндометриомы. Эпидемиологическими исследованиями доказано наличие риска малигнизации эндометриом с развитием рака

яичников, ассоциированного с эндометриозом. Опубликованы результаты исследования геномных ассоциаций (GWAS) убедительно доказывающие генетический вклад в риск развития как эндометриоза, так и рака яичников. В настоящее время установлены 19 общих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), имеющих общегеномное значение. Общая наследственная предрасположенность не объясняет все случаи неопластической трансформации эндометриом. Мутации в соматических клетках и эпигенетические нарушения могут способствовать развитию и прогрессированию злокачественных новообразований яичников, ассоциированных с эндометриозом. Поиск полногеномных ассоциаций позволил выявить общие локусы при эндометриозе и раке эндометрия, что подтверждает результаты эпидемиологических исследований, свидетельствующих о связи этих заболеваний. Поиск генов и путей, лежащих в основе этих сложных заболеваний, является важным шагом на пути к пониманию их патогенеза, разработке более совершенных диагностических и терапевтических инструментов.

Прозрачность исследования. Исследование проведено в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России 30-020-2022. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younis JS. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: What Are the Implications for Women with Intact Endometrioma Planning for a Future Pregnancy? A Reproductive Clinical Outlook. *Biomolecules*. 2022;12(11):1721. DOI: 10.3390/biom12111721
2. Samartzis EP, Labidi-Galy SI, Moschetta M, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: insights into pathogenesis, diagnostics, and therapeutic targets—a narrative review. *Ann Transl Med*. 2020;8(24):1712. DOI: 10.21037/atm-20-3022a
3. Гаспарян С.А., Василенко И.А., Попова О.С., Лифенко Р.А. Эндометриома: новая парадигма диагностики и лечебной тактики // Проблемы репродукции. - 2019. - No25(6). - С.78-85. [Gasparyan SA, Vasilenko IA, Popova OS, Lifenko RA. Endometrioma: novaya paradigma diagnostiki i lechebnoj taktiki [Endometrioma: a new paradigm of diagnostics and therapeutic tactics]. *Problemy Reproduktsii* [Russian Journal of Human Reproduction]. 2019;25(6):78-85. (In Russian)]. DOI: 10.17116/repro20192506178
4. Давыдов А.И., Михалёва Л.М., Хабарова М.Б., и др. Эндометриоидная цистаденома – глубокий яичниковый эндометриоз // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2022. - No21(3). - С.130–137. [Davydov AI, Mikhaleva LM, Khabarova MB, et al. Endometrioidnaya cistadenoma – glubokij yaichnikovyj endometrioz [Endometrioid cystadenoma – deep ovarian endometriosis]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Gynecology, Obstetrics and

- Perinatology]. 2022; 21(3): 130–137. (In Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-130-137
5. Ярмолинская М.И., Ревенко А.С., Денисова А.С. Наружный генитальный эндометриоз и риски малигнизации // Эффективная фармакотерапия. - 2022. - No18(24).-С.30–37. [Yarmolinskaya MI, Revenko AS, Denisova AS. Naruzhnyj genital'nyj endometrioz i riski malignizacii [Malignancy Risk Associated with Genital Endometriosis]. Эффективная фармакотерапия [Effektivnaya farmakoterapiya]. 2022; 18 (24): 30–37. (In Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-24-30-37
 6. Chen LH, Lo W, Huang HY, Wu HM. A Lifelong Impact on Endometriosis: Pathophysiology and Pharmacological Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7503. DOI: 10.3390/ijms24087503
 7. Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. Эндометриоз и канцерогенез яичников (обзор литературы) // Проблемы репродукции. - 2018. – No24(4). - С.7-12. [Adamyany LV, Martirosyan YO, Asaturova AV. Endometrioz i kancerogenez yaichnikov (obzor literatury) [Endometriosis and cancerogenesis of the ovaries (a review)]. Problemy reprodukcii [Russian Journal of Human Reproduction]. 2018;24(4):7-12. (In Russian)]. DOI: 10.17116/repro2018240417
 8. Kvaskoff M., Mahamat-Saleh Y., Farland L.V. et al. Endometriosis and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(2):393-420. DOI: 10.1093/humupd/dmaa045.
 9. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925;10:1-72. DOI: 10.1001/archsurg.1925.01120100007001
 10. Vercellini P, Vigano P, Buggio L, et al. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:151-68. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.017
 11. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13:385-94. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70404-1.
 12. Hermens M, vanAltena AM, Nieboer TE et al. Incidence of endometrioid and clear-cell ovarian cancer in histological proven endometriosis. The ENOCA population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:107.e1-107.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.01.041
 13. Park HK, Ruterbusch JJ, Cote ML. Recent Trends in Ovarian Cancer Incidence and Relative Survival in the United States by Race/Ethnicity and Histologic Subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:1511-8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0290
 14. Thomsen LH, Schnack TH, Buchardi K. et al. Risk factors of epithelial ovarian carcinomas among women with endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:761-78. DOI:10.1111/aogs.13010
 15. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019;393:1240-53. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32552-2
 16. Shinmura H., Yoneyama K., Harigane E. et al. Use of tumor markers to distinguish endometriosis-related ovarian neoplasms from ovarian endometrioma. *Int. J. Gynecol Cancer* 2020;30(6):831-836. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001210.
 17. Lu Y, Cuellar-Partida G, Painter JN, Shared genetics underlying epidemiological association between endometriosis and ovarian cancer. *Hum Mol Genet.* 2015 Oct 15;24(20):5955-64. DOI: 10.1093/hmg/ddv306.
 18. Mortlock S, Corona RI, Kho PF et al. A multi-level investigation of the genetic relationship between endometriosis and ovarian cancer histotypes. *Cell Rep Med.* 2022;3(3):100542. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100542.
 19. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4:9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5
 20. Sun Y, Liu G. Endometriosis-associated Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Special Entity? *J Cancer.* 2021; 12(22): 6773–6786. DOI: 10.7150/jca.61107
 21. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021;397:839–852. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5.
 22. Berns K, Caumanns JJ, Hijmans EM, et al. ARID1A mutation sensitizes most ovarian clear cell carcinomas to BET inhibitors. *Oncogene* 2018;37:4611-25. DOI:10.1038/s41388-018-0300-6
 23. Khalique S, Lord CJ, Banerjee S, et al. Translational genomics of ovarian clear cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2020;61:121-31. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.10.025
 24. Taylor SE, Chu T, Elvin JA, et al. Phase II study of everolimus and bevacizumab in recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2020;156:32-7. DOI:10.1016/j.ygyno.2019.10.029
 25. Mogensen JB, Kjaer SK, Mellemkjaer L, and Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: a nationwide cohort study. *Gynecol. Oncol.* 2016; 143:87–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.095
 26. Yu HC, Lin CY, Chang WC, et al. Increased association between endometriosis and endometrial cancer: a nationwide population based retrospective cohort study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2015;25:447–452. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000384
 27. Painter JN, O'Mara TA, Morris AP, et al. Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: Evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses. *Cancer Med.* 2018;7:1978–1987. DOI: 10.1002/cam4.1445.
 28. McKinnon BD, Kocbek V, Nirgianakis K, et al. Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics. *Hum. Reprod Update* 2016;22(3):382-403. DOI: 10.1093/humupd/dmv060.
 29. Prather GR, MacLean JA. 2nd, Shi M., Boadu D. K., et al. Niclosamide as a potential nonsteroidal therapy for endometriosis that preserves reproductive function in an experimental mouse model. *Biol. Reprod.* 2016;95(4):76. DOI: 10.1095/biolreprod.116.140236.
 30. Huang KJ, Li YX, Wu CJ, et al. Sonographic features differentiating early-stage ovarian clear cell carcinoma from endometrioma with atypical features. *J. Ovarian Res.* 2022;15:84. DOI: 10.1186/s13048-022-01019-8

ФАКТОРЫ РИСКА КОРОНАРНОГО РЕСТЕНОЗА

ЕНИКЕЕВА АЛИНА МУХАМАТДАУТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5588-0928, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул.Ленина, 3, e-mail: a.zalalidinovamd@yandex.ru

ГАЗИЗОВА ЛЮЦИЯ ЮЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5005-7190, врач-кардиолог ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», Минздрава России, Россия, 450106, г. Уфа, ул. Кувькина, 96, e-mail: gazizoval89@mail.ru

ГАРЕЕВА ДИАНА ФИРДАВИСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1874-8661, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул.Ленина, 3, e-mail: d.f.gareeva@mail.ru

РАХИМОВА РОЗАНА ФАРИТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2958-616X, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул.Ленина, 3, e-mail: R.r-7@mail.ru

АМИНЕВА АЛЛА МАРАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1180-1335, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул.Ленина, 3, e-mail - amineva03@yandex.ru

БУЗАЕВ ИГОРЬ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6716-4048, докт.мед.наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул.Ленина, 3, e-mail: igor@buzaev.com

ЗАГИДУЛЛИН НАУФАЛЬ ШАМИЛЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2386-6707, докт.мед.наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул.Ленина, 3, e-mail: znaufal@mail.ru

Реферат. Введение. Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении многих лет являются ведущей причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире. Широкое распространение чрескожного коронарного вмешательства значительно улучшило результаты лечения и прогноз таких пациентов. Однако, воспалительные реакции, возникающие в ответ на механическое растяжение, обнажение эндотелия и субинтимальное кровоизлияние играют ключевую роль, запускают каскад пролиферативных процессов, приводящих к формированию неоинтимальной гиперплазии и рестенозу. **Цель исследования** - изучить роль известных механизмов развития рестеноза, а также рассмотреть возможные новые факторы риска рестенозирования коронарных артерий. **Материал и методы.** Осуществлен обзор актуальных медицинских публикаций в базах данных PubMed, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect. Охват поиска включал статьи, опубликованные с 1993 по 2021 г. **Результаты и обсуждения.** Показаны факторы риска рестенозов, такие как генетические, механические (недораскрытие, перелом, чрезмерная дилатация, повреждение полимера), высокий уровень системного воспаления. Кроме того, показано, что дефицит витамина D также может являться фактором риска развития атеросклероза и иммунного воспаления. **Выводы.** Рестеноз коронарных артерий является актуальной проблемой с частотой до 10% среди всех чрескожных вмешательств. Имеются механические, генетические и воспалительные причины данного феномена. Изучаются маркеры рестенозов, такие как уровень сывороточного NT-proBNP, пентраксина-3, витамина D. Дальнейшие исследования в области факторов риска рестенозов могут привести к созданию методов профилактики данного феномена.

Ключевые слова: неоатеросклероз, неоинтимальная гиперплазия, рестеноз, витамин D, рецептор витамина D.

Для ссылки: Еникеева А.М., Газизова Л.Ю., Гареева Д.Ф., и др. Факторы риска коронарного рестеноза // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 4. – С.83-89. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).83-89.

PREDICTORS OF CORONARY IN-STENT RESTENOSIS

ENIKEEVA ALINA M., ORCID ID: 0000-0002-5588-0928, postgraduate student of the Department of Internal Medicine of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, e-mail: a.zalalidinovamd@yandex.ru

GAZIZOVA LYUTSIYA YU., ORCID ID: 0000-0002-5005-7190, doctor of the Department of Cardiology of Republic Cardiological Centre, Russia, 450106, Ufa, Kuvykina str., 96, e-mail: gazizoval89@mail.ru

GAREEVA DIANA F., ORCID ID: 0000-0002-1874-8661, C. Med. Sci, associate professor of the Department of Department of Internal Medicine of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, e-mail: d.f.gareeva@mail.ru

RAKHIMOVA ROZANA F., ORCID ID: 0000-0002-2958-616X, postgraduate student of the Department of Internal Medicine of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, tel. – 8-987-054-39-04, e-mail: R.r-7@mail.ru

AMINEVA ALLA M., ORCID ID: 0000-0002-1180-1335, postgraduate student of the Department of Internal Medicine of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, e-mail - amineva03@yandex.ru

BUZAEV IGOR V., ORCID ID: 0000-0002-6716-4048, D. Med. Sci, professor of the Department of surgical disciplines of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, e-mail: igor@buzaev.com

ZAGIDULLIN NAUFAL SH., ORCID ID: 0000-0003-2386-6707, D. Med. Sci, professor, the Head of the Department of Internal Medicine of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, e-mail: znaufal@mail.ru

Abstract. Introduction. Cardiovascular disease has been the leading cause of death and disability worldwide for many years. The widespread use of percutaneous coronary intervention has significantly improved clinical outcomes in patients with cardiovascular diseases. However, inflammatory reactions that occur in response to mechanical stretch, endothelial exposure and subintimal hemorrhage play a key role, triggering a cascade of proliferative processes leading to neointimal hyperplasia and restenosis. **Aim.** Aim of this review was to study the known mechanisms of coronary restenosis and to search possible new risk factors for in-stent restenosis. **Material and methods.** A review of current medical publications in PubMed, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect was carried out. Search coverage included

articles published from 1993 to 2021. **Results and discussion.** Risk factors for restenosis have been shown, such as genetic, mechanical (under exploitation, fracture, excessive dilatation, polymer damage), high level of systemic inflammation. In addition, it has been shown that vitamin D deficiency can also be a risk factor for atherosclerosis and immune inflammation. **Conclusion.** The in-stent restenosis is an actual problem. Incidence of in-stent restenosis has been reported in up to 10% after percutaneous coronary intervention. Multiple mechanical, genetic and inflammatory factors might contribute to in-stent restenosis. In recent years, serum levels of NT-proBNP, pentraxin-3, vitamin D have been studied as restenosis risk factors. Further research of this subject may allowed to develop methods for preventing this complication.

Keywords: neoatherosclerosis, neointimal hyperplasia, restenosis, vitamin D, vitamin D receptor.

For reference: Enikeeva AM, Gazizova LYu, Gareeva DF, at all. Predictors of coronary in-stent restenosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 83-89. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).83-89.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет являются ведущей причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире. По данным ВОЗ на 2020 год, количество смертей от болезней системы кровообращения возросло на два миллиона в сравнении с 2000 г., и составило 9 млн случаев в год. Это составляет 16% от всех случаев смерти в мире. По данным НМИЦ им. В.А. Алмазова, в 2020 году в Российской Федерации от болезней системы кровообращения умерло 944 843 человека, что соответствует 643,9 случая на 100 тыс. населения. К сожалению, анализ уровня смертности последних лет не показывает тенденцию к снижению данного показателя.

ИБС - поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям, которое может быть органическим и функциональным. Ведущей причиной органического поражения является атеросклероз коронарных артерий, функционального - спазм и внутрисосудистый тромбоз [1,2]. Даже при проведении успешного хирургического лечения и адекватной медикаментозной терапии, у каждого пятого пациента с острым коронарным синдромом случается рецидив в течение 3 лет после вмешательства [3].

Цель исследования - изучить роль известных механизмов развития рестеноза, а также рассмотреть возможные новые факторы риска рестенозирования коронарных артерий.

Материал и методы. Осуществлен обзор актуальных медицинских публикаций в базах данных PubMed, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect. Охват поиска включал статьи, опубликованные с 1993 по 2021 г.

Результаты и их обсуждение. Хирургическая реваскуляризация. В конце прошлого века в арсенале практикующих врачей дополнительно к консервативной терапии появилась хирургическая реваскуляризация. В настоящее время в арсенале врачей три способа хирургического лечения ИБС: стентирование стентами без лекарственного покрытия, с лекарственным покрытием и прямая реваскуляризация – аортокоронарное шунтирование. Первыми стентами стали голометаллические стенты. При их использовании рестеноз внутри стента являлся основным осложнением интракоронарного вмешательства. Сообщалось о частоте возникновения рестеноза до 30% после имплантации голометаллического стента. Внедрение в повседневную клиническую практику стентов с лекарственным

покрытием, которые в значительной степени заменили голометаллические стенты, способствовало уменьшению выраженности воспалительных изменений, а также увеличению скорости заживления и эндотелизации артерии в месте имплантации стента. Как следствие, при использовании покрытых стентов наблюдалось снижение частоты осложнений, таких как тромбоз стента, рестеноз, неоатеросклероз и кровотечение.

Однако, несмотря на значительное снижение частоты развития рестенозов, определенное количество пациентов с рестенозами после имплантации стентов с лекарственным покрытием все еще существует. Ранее, значимость последствий рестеноза внутри стента была недооценена. Однако недавнее исследование показало, что примерно в 50% случаев рестеноз ранее имплантированного стента приводит к развитию нестабильной стенокардии. Среди них в 18,7% случаев развивается инфаркт миокарда без подъема ST, а в 8,5% случаев – инфаркт миокарда с подъемом ST [4].

Что такое коронарный рестеноз. С момента введения коронарной ангиопластики около сорока лет назад рестеноз стента и неоатеросклероз de novo были признаны основными причинами рецидива заболевания в долгосрочном прогнозе, наряду с поздним тромбозом стента. Ранний (менее 1 года после имплантации стента) рестеноз связан с пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к развитию выраженной неоинтимальной гиперплазии. Напротив, развитие новой фиброатеромы в стенках стента, процесс, также называемый неоатеросклерозом, считается решающим фактором, вызывающим долгосрочные коронарные осложнения, включая поздний рестеноз внутри стента (> 1 года после установки стента) и очень поздний тромбоз стента [5].

По данным Shlofmitz E. et al. (2021) в 10% случаев стентирование приводит к рестенозу [6]. Даже последующая имплантация стента с лекарственным покрытием в рестенозированный сосуд в 15% случаев приводит в новому рестенозу или полной окклюзии рестентированного сегмента в течение 1 года. Рестеноз в стенте определяется как уменьшение диаметра просвета сосуда после чрескожного коронарного вмешательства. При этом ангиографически определяется повторный диаметр стеноза более 50% на сегменте стента или его краях (5-миллиметровые сегменты, прилегающие к стенту) [7-9].

Факторы риска рестенозирования в коронарных артериях. В нескольких исследованиях было по-

казано, что гемодиализ является важным прогностическим фактором рестеноза стентированных коронарных артерий. В гистопатологических препаратах было выявлено, что ведущим механизмом рестеноза у этих больных является кальцификация [10]. Гемодиализ является установленным фактором риска тяжелой кальцификации коронарных артерий и образования кальцифицированных узлов. Кальцификация является следствием трансдифференцировки сосудистых гладкомышечных клеток. При этом выделяют две формы эктопической кальцификации: дистрофическая, наблюдаемая в поврежденных тканях, и метастатическая, связанная с системным нарушением фосфорно-кальциевого обмена [11]. По литературным данным, у пациентов с хронической болезнью почек кальцификация сосудов начинается на 10-20 лет раньше, чем в общей популяции. Распространенность кальцификации на додиализных стадиях достигает 80% [12], а при инциации диализа – 100% [13].

Роль генетических факторов в развитии неоинтимальной гиперплазии зависит от разных типов полиморфизма. Воспалительная реакция определяется генетически. В исследовании GENDER полиморфизм бета2-адренорецептора был связан с повышенным риском рестеноза. Напротив, полиморфизм в промоторе гена фактора некроза опухоли был связан со сниженным риском рестеноза [14]. Также имеются сообщения о значительной ассоциации между полиморфизмами генов системы гемостаза и риском рестеноза. Эта область в настоящее время недостаточно изучена и необходимы дополнительные исследования для использования генетических маркеров риска в клинической практике.

Основной причиной недораскрытия стента является значительное кальцинированное поражение коронарной артерии и невозможность полного раздувания баллона. Для обнаружения недостаточного раскрытия стента используется ВСУЗИ и ОКТ. Согласно некоторым исследованиям, недостаточное раскрытие стента является мощным предиктором рестеноза после имплантации стента с лекарственным покрытием [15]. Недостаточное раскрытие стента нарушает кровоток, что влияет на экспрессию эндотелиальных генов, расположение цитоскелета, накопление цитокинов и факторов роста, адгезию лейкоцитов и тромбоцитов. Все эти факторы приводят к росту неоинтимы.

Перелом стента определяется как нарушение целостности конструкции стента, который был цельным после процедуры. Сам перелом стента, вероятно, вызывается механическим напряжением вследствие жесткости сосудистой стенки. Механизмами развития рестеноза при переломе стента является локальная травматизация сосуда и нарушение высвобождения лекарственного вещества из DES в точке перелома, что усугубляет рост неоинтимальной ткани. Частота переломов стента после имплантации стента с закрытыми ячейками составила 2,6% для стента из нержавеющей стали с сиролимусовым покрытием (Surfer) и стента из кобальт-хрома с покрытием эверолимусом (Xience)

- 2,9%. Частота развития рестеноза в месте перелома составляет по различным сообщениям от 25 до 50% [16].

Чрезмерная дилатация стента. Как уже было сказано, недостаточное раскрытие стента может стать причиной рестеноза. Как это ни парадоксально, чрезмерная дилатация также может увеличивать частоту возникновения рестеноза. Предполагается, что чрезмерная постдилатация стента может повлечь за собой усиление пролиферации ткани в ответ на более выраженное повреждение сосуда, изменение механических свойств стента, разрушение полимерного покрытия и увеличение расстояния между ячейками стента. Данные предположения выглядят обоснованными, однако, на сегодняшний день не подтверждены крупными исследованиями [17].

Ключевым условием работы DES и их противорестеногического эффекта является равномерное высвобождение лекарственного препарата, покрывающего стент. Как было установлено в лабораторных исследованиях, локальные изменения кровотока, вызванные особенностями структуры ячеек стента, такими как толщина ячейки, глубина ее проникновения в артериальную стенку, могут играть важную роль в эффективности покрытых стентов. Кроме того, даже небольшое количество локального тромбоза на том участке артериальной стенки, к которому прилежит ячейка стента, может проникновением лекарственного препарата. Все эти факторы могут значительно влиять на клинический исход.

Повреждение полимера. При проведении стента через кальцинированные участки коронарных артерий, зачастую происходит повреждение полимера стента. Это подтверждается в лабораторных исследованиях при использовании световой микроскопии, в которых выявляется разрушение, отслаивание и растрескивание полимера. Был проведен ряд исследований, изучающих степень повреждения стента после травматичных чрескожных вмешательств через извитые, кальцинированные участки сосудов. В одном из них [18] было доложено, что при повреждении полимера, большая часть поверхности стента (до 40%) остается непокрытой лекарственным препаратом. Разумеется, эти повреждения способствуют неравномерному выделению лекарства и возможному риску рестеноза.

Механизмы развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием. Рестеноз возникает в результате повреждения сосуда, вызванного баллонной дилатацией и имплантацией стента. Воспалительные реакции, возникающие в ответ на механическое растяжение, обнажение эндотелия и субинтимальное кровоизлияние играют ключевую роль, запуская каскад пролиферативных процессов. Активация гладкомышечных клеток сосудов, их пролиферация, миграция и дифференциация приводит к формированию неоинтимальной гиперплазии [19,20]. Покрытые стенты разработаны таким образом, чтобы выделять противовоспалительные, иммуномодулирующие или антипролиферативные

вещества и распределять их в месте повреждения сосудов во время начального периода заживления. Если соответствующая доза препарата не выделяется, не происходит торможения роста неоинтимы.

Лекарственные препараты покрытых стентов подавляют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, потенциально вызывая апоптоз клеток. Однако, существует ряд генетических мутаций, вызывающих лекарственную устойчивость к этим препаратам [21,22]. Мутации mTOR или FKBP12 предотвращают связывание рапамицина с mTOR. Мутации или дефекты белков, регулируемых mTOR, включая S6K1, 4E-BP1, PP2A-родственные фосфатазы и p27 (Kip1), также способствуют снижению чувствительности к рапамицину. Кроме того, статус белков ATM, p53, PTEN / Akt и 14-3-3 также связан с чувствительностью к рапамицину. Лабораторные исследования выявили широкий спектр механизмов устойчивости к антипролиферативным препаратам, таким как паклитаксел [23,24]. Паклитаксел специфически связывается с субъединицей β -тубулина микротрубочек и предотвращает их деполимеризацию. Устойчивость к паклитакселу связана с повышенной экспрессией гена *mdr-1* и его продукта Р-гликопротеина, мутацией β -тубулина, изменениями в апоптотических регуляторных белках и белках контрольных точек митоза и, возможно, сверхэкспрессией интерлейкина 6.

Системное и локальное воспаление играет ключевую роль в патогенезе рестеноза внутри покрытых стентов, способствуя пролиферации неоинтимы [25]. Повышение исходного и постоперационного уровней С-реактивного белка является значимым предиктором рестеноза голометаллического стента. Однако, уровень С-реактивного белка не может предсказать риск рестеноза стента с лекарственным покрытием [26], поскольку выделяющийся препарат может останавливать местную воспалительную реакцию, приводящую к рестенозу у пациентов с усиленным системным воспалительным ответом.

Другие маркеры воспаления, такие как матриксная металлопротеиназа (ММП), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) [27] и компоненты С3а и С5а, оценивались на предмет риска рестеноза стента с лекарственным покрытием. Небольшое количество исследований показало ассоциацию ММП и возникновение рестеноза покрытых стентов. В эпоху голометаллических стентов аллергические реакции на никель и молибден, были одним из механизмов запуска рестенозных процессов. В этих случаях эозинофильное воспаление поражает ткани, окружающие стент. При имплантации покрытых стентов триггеры для рестеноза более сложные. Стент с лекарственным покрытием состоит из трех компонентов: лекарственного средства против рестеноза, носителя лекарственного средства (полимер) и платформы стента. Реакция гиперчувствительности на любой из этих компонентов может привести к рестенозу после имплантации [28].

После появления стентов с лекарственным покрытием, проблема ранних рестенозов (до 6 меся-

цев после процедуры ЧКВ) в значительной степени была решена. Однако, с накоплением данных, проведением повторных ЧКВ в более поздних сроках после коронарного вмешательства, начали появляться сообщения о неожиданных изменениях в стенках, часто схожих по свойствам с атеросклеротической бляшкой, формирующихся в просвете стентированной артерии. Однако, в отличие от атеросклеротической бляшки, особенностью этого поражения является ранняя инфильтрация пенистых макрофагов в месте поражения [29].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) продемонстрировала формирование при поздних рестенозах образование нестабильных коронарных бляшек с фиброзной капсулой, липидным ядром, макрофагальной инфильтрацией, неоваскуляризацией и тромбозом. Данный процесс был выделен в поздние осложнения после стентирования и получил название неоатеросклероз. Высока вероятность, что развитие поздних рестенозов и клиническое ухудшение после ЧКВ имеет в свое основе неоатеросклеротическую природу [30].

Витамин D в патогенезе рестенозов коронарных артерий. В течение последних лет витамин D привлек широкое внимание во всем мире благодаря своей потенциальной роли в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько эпидемиологических исследований показали, что люди со сниженным уровнем витамина D в крови имеют повышенный риск развития сердечных заболеваний, инсульта, гипертонической болезни и сахарного диабета. Рецептор витамина D (VDR) относится к стероидным гормонам. Он необходим для осуществления функций своего лиганда — витамина D. VDR является регулятором экспрессии целого ряда генов, участвующих в атерогенезе. Наличие VDR в клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток в сочетании со способностью сосудистых тканей активировать витамин D указывает на роль, которую витамин D может играть в нормальной физиологии сосудов, и его значение в профилактике ИБС [31]. В человеческом организме от расположен повсеместно, во многих органах и тканях, что объясняет его плейотропную активность. VDR является регулятором экспрессии целого ряда генов, участвующих в атерогенезе. Наличие VDR в клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток в сочетании со способностью сосудистых тканей активировать витамин D указывает на роль, которую витамин D может играть в нормальной физиологии сосудов, и его значение в профилактике ИБС.

Показано, что витамин D снижает экспрессию эндотелина, тканевого фактора и эпидермального фактора роста гладкомышечными клетками, которые имеют VDR на своей поверхности. Это препятствует миграции гладкомышечных клеток и замедляет рост атеросклеротической бляшки [32]. Это подтверждается результатами исследования Valcheva P, et al. на лабораторных мышцах: гладкомышечные клетки сосудов мышцей с нокаутированным геном VDR активнее продуцировали катепсин D, представляющий из себя фермент с ренин-по-

добной активностью, и ангиотензин II [33]. В лабораторном исследовании Yao T, et al. показана протективная роль витамина D при смоделированном текущем инфаркте миокарда: при стимуляции VDR его лигандами улучшалась сократительная функция сердца и уменьшалась зона инфаркта миокарда [34]. Установлено, что VDR оказывает влияние на механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки за счёт подавления процессов неоангиогенеза, который, как известно, предрасполагает к разрыву нестабильной атеросклеротической бляшки [35].

По данным Satish et al. опубликовали данные своего исследования на самках юкатанских свиней. Свиньи были разделены на три группы, каждая из которых получала диету с низким содержанием витамина D, с нормальным содержанием, и с добавленным витамином D. По прошествии полугода им было проведено ЧКВ в бассейне ЛКА, и через 4 месяца проводилась контрольная коронароангиография с использованием ОКТ. Были получены впечатляющие результаты: в группе с дефицитом витамина D был выявлен процент рестеноза в среднем 67,7%, во второй группе с недостаточным уровнем витамина D процент рестеноза составил 49,9%, в группе же с достаточным уровнем витамина D – 29,5%. В этом же исследовании было показано, что дефицит витамина D после ЧКВ достоверно связан с ростом неоинтимальной гиперплазии, а также возрастанием активности амфотерина и воспалительной реакции [35].

Выводы. ИБС остается основной причиной заболеваемости и смертности в развитых странах мира. Появление интервенционной хирургии, а именно ЧКВ значительно улучшило выживаемость и клиническое течение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако осложнения ЧКВ, самым грозным из которых является рестеноз стента, до сих пор ухудшают отдаленные результаты лечения. Рестеноз возникает в ответ на механическое повреждение эндотелия, которое вызывает неоинтимальную гиперплазию - воспалительный процесс, который включает неконтролируемую пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, миграцию в слой интимы, активацию фибробластов, что приводит к уменьшению просвета сосуда.

Рестенозы в стентах значительно ухудшают прогноз ИБС. Пятилетняя выживаемость таких больных снижается при исключительно консервативной терапии. Все это обуславливает неблагоприятный прогноз течения заболевания, необходимость повторных реваскуляризаций и прогрессирование сердечной недостаточности. Исходя из этого, возрастает роль определения предикторов рестеноза. Знание этих предикторов позволит скорректировать и улучшить результаты лечения путем выработки персонализированной схемы лечения, правильного принятия решений о виде реваскуляризации, используемых материалов и особенностях стентирования.

Механизмы рестеноза могут быть обусловлены механическими факторами (недораскрытие

стента, перелом стента, чрезмерная дилатация, повреждение полимера), системным и локальным воспалительным ответом, вызывающим реакцию неоинтимальной гиперплазии, сопутствующими патологиями, приводящими к чрезмерной кальцификации, а также генетическими причинами.

Имеет большое значение определение сыровоточных факторов риска рестенозов, в частности уровня NT-proBNP, пентраксина-3, уровня витамина D. Исследования последних лет показали, что одним из предикторов развития ИБС, а также множества сердечно-сосудистых заболеваний, может являться уровень витамина D. Низкий уровень витамина D был связан с повышенным риском инфаркта миокарда, сердечной гипертрофии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, сердечного фиброза и нарушений ритма. В то время как высокие уровни витамина D независимо и обратно связаны с ИБС и смертностью от всех причин.

Таким образом, рестеноз коронарных артерий является актуальной проблемой с частотой до 10% среди всех ЧКВ. Имеются механические, генетические и воспалительные причины данного феномена. Изучаются маркеры рестенозов, такие как уровень сыровоточного NT-proBNP, пентраксина-3, витамина D. Дальнейшие исследования в области факторов риска рестенозов могут привести к созданию методов профилактики данного феномена.

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 получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. 2-е изд., перераб. и доп. // Москва: Медицинское информационное агентство, 2012. - 271 с. [Karpov YuA, Sorokin EV. Stabil'naya ishemicheskaya bolezn' serdtsa: strategiya i taktika lecheniya. 2-ye izd. pererab. i dop. [Stable ischemic heart disease: strategy and tactics of treatment. 2nd ed., Revised and enlarged]. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo [Moscow: Medical Information Agency]. 2012. - 271 p. (In Russ.)].
2. Карпов Ю. А., Кухарчук В. В., Лякишев А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации // Кардиологический вестник. - 2015. - Т.13. вып.3. - С. 3-33. [Karpov YuA, Kukharchuk VV, Lyakishev A, et al. Diagnostika i lecheniye khronicheskoy ishemicheskoy bolezn'i serdtsa. Prakticheskiye rekomendatsii [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Practical advice]. Kardiologicheskij vestnik [Cardiological Bulletin]. 2015; 13(3):3-33. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076

3. Stone G, Maehara A, Lansky A et al. A prospective natural - history study of coronary atherosclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2011. 364 (3): 226-235. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358
4. Ullrich H, Olschewski M, Münzel T, Gori T. Coronary In-Stent Restenosis: Predictors and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021. 118(38): 637-644. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0254
5. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. 57:1314–1322. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.011
6. Shlofmitz E, Case BC, Chen Y et al. In-Stent Restenosis Classification: A Mechanism-Based Approach to the Treatment of Restenosis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021. Dec;33: 62-67. DOI: 10.1016/j.carrev.2021.06.004
7. Kuntz R, Baim D. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation.* 1993. 88 (3): 1310–1323 DOI:/10.1161/01.CIR.88.3.1310
8. Mehran R, Dangas G, Abizaid A et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation.* 1999. 100(18):1872–1884. DOI: 10.1161/01.cir.100.18.1872
9. Alfonso F, Byrne R, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am. Coll. Cardiol.* 2014. 63(24): 2659–2673. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.545
10. Nakamura N, Torii S, Tsuchiya H et al. Formation of calcified nodule as a cause of early in-stent restenosis in patients undergoing dialysis. *J Am Heart Assoc.* 2020. 9:e016595. DOI: /10.1161/JAHA.120.016595
11. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез // *Нефрология.* – 2017. – Т. 21. вып. 4. – С. 30-39. [Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Ektopicheskaya kal'tsifikatsiya pri khronicheskoy bolezni pochek. Chast' 1. Klassifikatsiya i patogenez. [Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 1. Classification and pathogenesis]. *Nephrologiya [Nephrology].* 2017; 21(4): 30-39. (In Russ.)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39
12. Gorriz J, Molina P, Cerveron M et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10:654-666. DOI: 10.2215/CJN.07450714
13. Nasrallah M, El-Shehaby A, Salem M et al. Fibroblast growth factor-23 is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. 25: 2679-2685. DOI: 10.1093/ndt/gfq089
14. Monraats P, Pires N, Agema W et al. Genetic inflammatory factors predict restenosis after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2005. 112:2417–2425. DOI:10.1096/fj.05-4634com
15. Dangas G, Claessen B, Caixeta A et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol.* 2010. 56:1897–1907. DOI:10.1016/j.jacc.2010.07.028
16. Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K et al. Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007. 69:380–386. DOI: 10.1002/ccd.20950
17. Aoki J, Tanabe K, Hoyer A et al. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis. *Cardiovasc Intervention and Therapeutics.* 2021. 36: 23-29. DOI:10.1007/s12928-020-00734-7
18. Wiemer M, Butz T, Schmidt W et al. Scanning electron microscopic analysis of different drug-eluting stents after failed implantation: from nearly undamaged to major damaged polymers. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010. 75:905–11. DOI: 10.1002/ccd.22347
19. Hamon M, Bauters C, McFadden E et al. Restenosis after coronary angioplasty. *Eur Heart J.*, 1995. 16(Suppl I):33–48. DOI: 10.1007/s11936-001-0066-x
20. Jukema J, Verschuren J, Ahmed T, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2011. 9:53–62. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.132
21. Huang S, Houghton P. Mechanisms of resistance to rapamycins. *Drug Resist Updat.* 2001. 4:378–91. DOI: 10.1054/drup.2002.0227
22. Costa M, Simon D. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation.* 2005. 111:2257–73. DOI: 10.1161/01.CIR.0000163587.36485.A7
23. Orr G, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz S. Mechanisms of taxol resistance related to microtubules. *Oncogene.* 2003. 22:7280–7295. DOI: 10.1038/sj.onc.1206934
24. Yusuf R, Duan Z, Lamendola D et al. Paclitaxel resistance: molecular mechanisms and pharmacologic manipulation. *Curr Cancer Drug Targets.* 2003. 3:1–19. DOI: 10.2174/1568009033333754
25. Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, Crea F. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010. 56:1783–1793. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.045
26. Park D, Lee C, Yun S et al. Prognostic impact of preprocedural C-reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *Heart.* 2007. 93:1087–1092. DOI: 10.1136/hrt.2006.099762
27. Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K et al. Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007. 69:380–6. DOI: 10.1002/ccd.20950
28. Aoki J, Tanabe K, Hoyer A, et al. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis. *Cardiovasc Intervention and Therapeutics.* 2020. 36(1):23-29. DOI: 10.1007/s12928-020-00734-7
29. Yahagi K, Otsuka F, Virmani R et al. Neoatherosclerosis: mirage of an ancient illness or genuine disease condition? *Eur Heart J.* 2015. 36: 2136-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv223
30. Мазаев В.П., Комков А.А., Рязанова С.В. Клиническое состояние и факторы сердечно-сосудистого риска как отражение неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях при позднем развитии рестенозов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016. – 15(5). – С. 64-69. [Mazaev VP, Komkov AA, Ryazanova SV. Klinicheskoye sostoyaniye i faktory serdechno-sosudistogo riska kak otrazheniye neoateroskleroz v stentirovannykh koronarnykh arteriyah pri pozdnem razvitii restenozov [Clinical condition and cardiovascular risk factors displaying neoatherosclerosis in stented coronary arteries with developing restenosis]. *Kardiovaskul'arnaya terapiya i*

- profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2016; 15(5): 64-69. (In Russ.]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-64-69
31. Ионова Ж.И., Сергеева Е.Г., Беркович О.А. Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функционирование рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. вып. 1S. –С. 4251. [Ionova ZI, Sergeeva EG, Berkovich OA. Geneticheskiye i epigeneticheskiye factory, reguliruyushchiye ekspressiyu i funktsionirovaniye retseptora vitamina D u bol'nyh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa [Genetic and epigenetic factors regulating the expression and function of the vitamin D receptor in patients with coronary artery disease]. Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2021; 26(1S): 4251. (In Russ.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4251
32. Martinez-Moreno J, Herencia C, Montes de Oca A et al. Cardiomyocyte-Specific Vitamin D modulates tissue factor and protease-activated receptor 2 expression in vascular smooth muscle cells. FASEB J., 2016. 30(3):1367-76. DOI: 10.1096/fj.15-272872
33. Valcheva P, Cardus A, Panizo S. Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals. Atherosclerosis, 2014; 235(2): 247-55. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.911
34. Yao T, Ying X, Zhao Y et al. Vitamin D receptor activation protects against myocardial reperfusion injury through inhibition of apoptosis and modulation of autophagy. Antioxid Redox Signal, 2015; 22; 8:633-50. DOI: 10.1089/ars.2014.5887
35. Tay H, Yeap W, Dalan R et al. Increased monocyte-platelet aggregates and monocyte-endothelial adhesion in healthy individuals with vitamin D deficiency. Faser J., 2020; 34(8):11133-42. DOI: 10.1096/fj.202000822R

МЕХАНИЗМЫ ТРОМБО-ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

ИСМАГИЛОВА РЕЗИДА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4653-7247, Scopus Author ID: 57216770383; ассистент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д.49, тел.: 8-917-884-80-68, e-mail: rezida.ismagilova@kazangmu.ru

МАКСУДОВА АДЕЛЯ НАИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-4237-4695, Scopus Author ID: 56480616300; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д.49, тел.: 8-917-245-14-51, e-mail: adelyamaksudova@gmail.com

ЗУБАИРОВА ЛЯЙЛИ ДИЛЯВЕРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4614-4045, Scopus Author ID: 6507234642; канд. мед. наук, профессор кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д.49, тел.: 8-905-317-69-86, e-mail: zubairovalaily@gmail.com

НАБИУЛЛИНА РОЗА МУЛЛОЯНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5942-5335, Scopus Author ID: 56728544700; канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д.49, тел.: 8-917-898-72-50, e-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru

Реферат. Введение. Системная красная волчанка (СКВ) является системным аутоиммунным воспалительным заболеванием. Согласно данным разных авторов, частота тромботических осложнений при данном заболевании выше, чем в среднем в популяции, и может составлять до 40%. **Цель исследования** – описать механизмы тромбогенеза у пациентов с системной красной волчанкой. **Материал и методы.** Аналитический обзор зарубежных и отечественных публикаций в базе данных PubMed и eLibrary.ru за период с 1985 по 2020 гг. **Результаты и их обсуждение.** СКВ представляет собой пример протромботического состояния, инициированного воспалением. Гиперкоагуляция, характерная для СКВ, развивается как следствие вызванного воспалением нарушения про- и антитромбогенного баланса. Органо-неспецифические аутоантитела, а также цитокины и белки острой фазы индуцируют формирование провоспалительного фенотипа эндотелиальных клеток. В зонах эндотелиальной дисфункции активируются тромбоциты, вовлекаемые как в механизмы воспаления, так и тромбоза. Одной из причин процесса тромбообразования при СКВ считается взаимодействие антифосфолипидных антител с фосфолипидами мембран тромбоцитов, эндотелия и фосфолипид-связанными белками плазмы крови. Еще одним компонентом тромбогенеза становится несбалансированное образование тромбина. У пациентов с системной красной волчанкой выявляются разнонаправленные нарушения коагуляционного гемостаза, с преобладанием гиперкоагуляции, в особенности у больных со II-III степенью активности патологического процесса. **Заключение.** Механизм тромбо-воспаления при системной красной волчанке является многофакторным, вовлечены все компоненты системы гемостаза. Наблюдается хроническая дисфункция эндотелия, активация тромбоцитов, гиперкоагуляция, угнетение фибринолиза, ключевая роль в этих аномалиях принадлежит персистирующему аутоиммунному воспалению.

Ключевые слова: системная красная волчанка, тромбо-воспаление, система гемостаза.

Для ссылки: Исмагилова Р.Р., Максудова А.Н., Зубаирова Л.Д., Набиуллина Л.Д. Механизмы тромбо-воспаления у пациентов с системной красной волчанкой // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.90-96. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).90-96.

MECHANISMS OF THROMBO-INFLAMMATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

ISMAGILOVA REZIDA R., ORCID ID: 0000-0002-4653-7247, Scopus Author ID: 57216770383; Assistant Professor of the General Hygiene department, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova str. 49, phone: 8-917-884-80-68, e-mail: rezida.ismagilova@kazangmu.ru

MAKSUDOVA ADELYA N., ORCID ID: 0000-0003-4237-4695, Scopus Author ID: 56480616300; D. Med. Sci, Professor of the Department of Advanced Internal Medicine, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova str. 49, phone: 8-917-245-14-51, e-mail: adelyamaksudova@gmail.com

ZUBAIROVA LYAYLI D., ORCID ID: 0000-0003-4614-4045, Scopus Author ID: 6507234642; D. Med. Sci, Professor of the General Pathology Department, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova str. 49, phone: 8-905-317-69-86, e-mail: zubairovalaily@gmail.com

NABIULLINA ROZA M., ORCID ID: 0000-0001-5942-5335, Scopus Author ID: 56728544700; C. Med. Sci, Associate Professor of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics Department, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova str. 49, phone: 8-917-898-72-50, e-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru

Abstract. Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune inflammatory disease. According to different authors, the incidence of thrombotic complications in this disease is higher than the average in the population and can be up to 40%. **Aim.** The aim of the present review is to provide an overview of mechanisms of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. **Material and methods.** Analytical review of foreign and native publications in PubMed and eLibrary.ru between 1985-2020. **Results and discussion.** SLE represents a model of inflammation-induced thrombosis. The hypercoagulability state which characterizes SLE seems to be associated with inflammation-driven alterations of the thrombotic balance. Tissue-nonspecific autoantibodies, as well as cytokines and acute phase proteins induce a proinflammatory endothelial cell phenotype. Platelets are activated following endothelial

dysfunction; they participate in inflammatory and thrombotic events occurring in an injured area. One of the possible initiators of the thrombosis process is considered to be an interaction of antiphospholipid antibodies with phospholipids of platelet membranes, endothelium and phospholipid-linked plasma proteins. Local unbalanced thrombin generation leading to hypercoagulability is another source central for thrombosis. Patients with systemic lupus erythematosus show multidirectional disorders of the coagulation system, with predominance of hypercoagulation especially in patients with II-III degree of disease activity. **Conclusion.** The mechanism of thrombo-inflammation in systemic lupus erythematosus is multifactorial, involving all components of the hemostatic system. Chronic endothelial dysfunction, platelet activation, hypercoagulation, suppression of fibrinolysis reflects an interplay between thrombosis and inflammation. Persisting autoimmune inflammation plays a key role in these abnormalities.

Key words: systemic lupus erythematosus, thrombo-inflammation, system of hemostasis.

For reference: Ismagilova RR, Maksudova AN, Zubairova LD, Nabiullina LD. Mechanisms of thrombo-inflammation in patients with systemic lupus erythematosus. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 90-96.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).90-96.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неустановленной этиологии. В его основе лежат нарушения иммунорегуляции, характеризующиеся образованием широкого спектра антител к компонентам собственных клеток. В результате происходит иммуновоспалительное поражение различных органов и тканей. Прежде всего поражается соединительная ткань с последующими суставными, кожными и висцеральными изменениями и сосудистое русло, где наблюдаются нарушения микроциркуляции [1]. Частота тромботических осложнений при данном заболевании выше, чем в среднем в популяции, и может достигать 40% [2, 3]. Проведенный нами ретроспективный анализ выживаемости пациентов с СКВ установил, что наличие тромбоза в анамнезе увеличивал риск летального исхода на 59,7% [4].

Цель исследования. Описать особенности протромботического состояния у пациентов с системной красной волчанкой.

Материалы и методы. Анализ публикаций зарубежных и отечественных авторов в базе данных PubMed и eLibrary.ru о механизмах тромбо-воспаления у пациентов с системной красной волчанкой за период с 1985 по 2020 гг.

Результаты и их обсуждение. Хорошо известно, что воспаление и тромбоз являются взаимосвязанными и взаимозависимыми ответами на повреждение. В последние годы получил распространение термин «тромбо-воспаление», которым обозначают аномальную форму физиологического «иммуно-тромбоза», вызывающую коллатеральное повреждение тканей за счет ишемии и избыточности воспаления. Протеолитические плазменные системы комплемента, свертывания крови и фибринолиза, а также тромбоциты, моноциты, нейтрофилы, лимфоциты образуют тесную и сложную сеть. Они активируют и регулируют друг друга, и совместно осуществляют иммунный мониторинг тканей. Нарушение регуляции каждого компонента приводит к клиническим проявлениям и прогрессированию СКВ [5]. При системной красной волчанке склонность к тромбозу чаще всего связывают с присутствием антифосфолипидных антител (аФЛ), несмотря на то что имеются свидетельства того, что лишь около трети пациентов имеют клинически значимые антитела данного типа [6]. Кроме аФЛ-опосредованных нарушений в системе гемостаза

при СКВ обнаруживаются дисфункции как в тромбоцитарном, так и коагуляционном звеньях.

Особенности первичного гемостаза у пациентов с СКВ.

Первичный гемостаз представляет собой процесс формирования тромбоцитарной пробки, главными участниками которого являются тромбоциты и эндотелий. Одним из важнейших механизмов множественного поражения тканей и органов при СКВ является повреждение эндотелия сосудов, индуцированное иммунными комплексами, что приводит к активации тромбоцитов, их агрегации, развитию васкулитов в результате чего происходят патологические изменения в системе микроциркуляции [7]. Ведущую роль в повреждении сосудистой стенки занимают органонеспецифические аутоантитела, провоспалительные цитокины (интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)), С-реактивный белок (СРБ) [8]. В процессе воспаления их уровень повышается, происходит усиление экспрессии межклеточных и клеточных (VCAM-1, ICAM-1) молекул адгезии на мембране эндотелиальных клеток, запускается, таким образом, процесс тромбообразования [9]. Важнейшим участником процесса формирования тромба является фактор фон Виллебранда, иммобилизующий тромбоциты на поверхности эндотелиальных клеток. Показано, что у больных СКВ уровень sVCAM-1 и фактора фон Виллебранда синтезирующихся в эндотелиальных клетках, повышается в зависимости от активности заболевания [10].

Одной из причин процесса тромбообразования считается взаимодействие аФЛ с фосфолипидами мембран тромбоцитов, эндотелия и фосфолипид-связанными белками плазмы крови [11]. При активации тромбоцитов (обусловленной как физиологическими, так и патологическими стимулами) отрицательно заряженные фосфолипиды (фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин) переносятся на поверхность тромбоцитов. С ними связываются белки-кофакторы, к примеру, β 2 гликопротеин 1 (β 2ГП1), образуя истинный антиген для аФЛ. Таким образом, аФЛ образуют комплекс с тромбоцитом путем стабилизации вышеуказанной связи и дополнительно путем взаимодействия Fc γ RII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела. Последнее способствует активации тромбоцитов в результате сигнал-опосредованного повышения цитоплазматического кальция и активации фосфолипазы A2

с последующим запуском каскада биотрансформаций арахидоновой кислоты. В результате образуются значительные количества тромбоксана A₂ (TXA₂), вызывающего необратимую агрегацию тромбоцитов, вазоконстрикцию и, как следствие, нарушения микроциркуляции [12].

Помимо этого, у пациентов наблюдается обусловленное аФЛ [13] умеренное снижение активности протеазы ADAMTS-13 (дизентегрин-подобной металлопротеазы с последовательностью 13 по типу тромбоспондина 1), которая ответственна за расщепление фактора фон Виллебранда и способствует, тем самым, ограничению роста тромбов. Таким образом, ультрадлинные гиперреактивные мультимеры фактора фон Виллебранда образуют пучки и сети в местах повреждения эндотелия, связываясь при этом с тромбоцитами, тем самым образуя тромбы [14].

Будучи вовлечены в реакции врожденного иммунитета, тромбоциты взаимодействуют с нейтрофилами, в частности внеклеточными нейтрофильными ловушками (neutrophil extracellular traps, NETs), которые являются важным промежуточным звеном между воспалением и тромбозом. NETs представляют собой специфическую сетевидную структуру, на основе которой происходит формирование будущего тромба. Компоненты NETs участвуют в адгезии, активации и агрегации тромбоцитов [15]. Известно также, что нарушение деградации NETs у пациентов с СКВ обусловлено наличием аутоантител к ним и способствует развитию провоспалительного ответа [16]. При СКВ обнаружено значительное увеличение концентрации LDNs (незрелая патологическая группа нейтрофилов) и NETs [17] по сравнению с контрольной группой и пациентами с СКВ, не имеющих аФЛ [18]. Компоненты NETs вызывают активацию системы комплемента, которая, в свою очередь, имея важное значение в патогенезе СКВ и АФС, также способствуют формированию NETs [19].

В исследовании Lood C et al. показано, что у пациентов с СКВ по сравнению с контролем увеличено отложение C1q, C3d и C4d на тромбоцитах [20]. Ассоциированный с тромбоцитами C4d выявляется у 18% больных СКВ, обычно при наличии волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител. Таким образом, C1q, C3d и C4d усиливают агрегацию тромбоцитов, секрецию серотонина и развитие артериального тромбоза [21]. Было показано, что опосредованная тромбином агрегация тромбоцитов и секреция серотонина значительно усиливаются комбинацией C3 и терминального комплекса комплемента. Polley et al. обнаружили, что тромбин, связанный с мембраной тромбоцитов, предположительно инициирует образование C3-конвертазы способом, отличным от известных классического или альтернативного механизмов. Образовавшаяся конвертаза C3 входит в известную последовательность комплемента на стадии C3 и продолжает активировать терминальные компоненты от C5 до C9. В свою очередь, формирование комплекса C5b-9 на тромбоцитах сопровождается

выделением тромбоцитарного фактора 5 а также сборкой протромбиназного комплекса. Таким образом, иммунно-опосредованная активация тромбоцитов вызывает как повышение их агрегации, так и прокоагулянтную активность [22].

Также показано, что продукты протеолиза C5-компонента комплемента (C5a и C5b) вызывают активацию тромбоцитов [23], увеличивают экспрессию инициатора свертывания крови - тканевого фактора (ТФ) [24] и повышают адгезивные свойства эндотелия, и, как следствие, приводит к секреции фактора фон Виллебранда [25]. Индуцированное тромбином разрушение C5 также приводит к образованию мембраноатакующего комплекса комплемента, который либо вызывает прямое повреждение эндотелия, либо способствует длительному воспалению через свою неактивную форму [26].

В реакциях гемостаза помимо клеточных и плазменных компонентов участвуют микровезикулы, образующиеся в ходе ремоделирования клеточной мембраны в результате активации и при апоптозе клеток. Интенсивность микровезикуляции характеризует как тромбоцитарный, так и коагуляционный гемостаз. Известно, что активация тромбоцитов при тромботических и воспалительных состояниях приводит к повышенному образованию микровезикул [27]. При СКВ микровезикулы тромбоцитарного происхождения способствуют гемостазу [28], например, связывая антитела к β2ГП1 [29]. Эндотелиальные микровезикулы несут большие мультимеры фактора фон Виллебранда, которые стимулируют и стабилизируют агрегаты тромбоцитов [30]. В сочетании с их влиянием на тромбоз, микровезикулы обладают также провоспалительной активностью и являются потенциально важными медиаторами в патогенезе ревматических и других воспалительных заболеваний [31]. При СКВ были выявлены повышенные уровни циркулирующих тромбоцитарных микровезикул, сочетающиеся с высоким уровнем тромбина, что свидетельствует об активации системы свертывания крови [32].

Нарушения в системе свертывания крови у пациентов с СКВ.

У пациентов с СКВ выявляются разнонаправленные нарушения коагуляционного гемостаза, с преобладанием гиперкоагуляции. Для больных со II-III степенью активности процесса характерно высокое содержание уровня растворимых фибрин – мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови, в сочетании с низкой активностью антитромбина III и угнетением спонтанного фибринолиза [33].

Гиперкоагуляция в основном объясняется наличием антифосфолипидных антител, таких как волчаночный антикоагулянт и антикардиолипидные антитела [34]. аФЛ нарушают взаимодействие тромбина с антитромбином, непосредственно связываясь с ним, протеином С и протеином S, снижая, таким образом, их антикоагулянтную активность [35].

Известно, что такие компоненты NETs, как гистоны могут увеличивать уровень тромбина, стимулируя его аутоактивацию [36] и ингибируя индуци-

рованную антитромбином инактивацию тромбина [37]. В то время как сериновые протеазы NETs (каптепсин G и эластаза) способствуют разрушению антикоагулянтного фактора ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ), эластаза нейтрофилов может разрушать антитромбин, в результате чего возникает гиперкоагуляция [38]. Связь гиперкоагуляции, обусловленной нейтрофилами и NETs, с системой комплемента, приводит к развитию тромбозов вследствие неконтролируемой активации последнего [19].

Инициация коагуляции происходит путем связывания свертывающего фактора VII с тканевым фактором, находящимся в комплексе с отрицательно заряженными фосфолипидными поверхностями, которые обеспечивают матрицу для сборки и активации «теназного» и «протромбиназного» комплексов. Такие мембранные площадки предоставляют активированные клетки, а также клеточные M, непосредственно вовлеченные в генерацию тромбина [39]. У пациентов с СКВ повышенный уровень микровезикул преимущественно тромбоцитарного происхождения коррелирует с образованием тромбина, независимо от активности заболевания или наличия антифосфолипидных антител [40]. Показано, что терминальный комплекс комплемента индуцирует образование мембранных микровезикул, тем самым обнажаются сайты связывания фактора Va, служащие основой для протеолитического образования тромбина [41].

Система комплемента активирует каскад коагуляции посредством множества факторов. Данные *in vitro* показали, что активированная маннозо-связывающая лектин-ассоциированная сериновая протеаза (MASP-1) расщепляет фибриноген, фXIII и ТАФИ, дополнительно способствуя перекрестному связыванию фибрина [42], в то же время MASP-2 участвует в активации тромбина и последующем образовании фибрина [43]. Кроме того, продукты активации комплемента C5a и терминальный каскад комплемента запускают экспрессию тканевого фактора как в эндотелиальных клетках, так и в нейтрофилах человека, что приводит к активации коагуляции [27]. Также было показано, что C5a индуцирует экспрессию ингибитора активатора плазминогена (ПАИ-1) тучными клетками, тем самым способствуя формированию прокоагулянтного состояния [44], а терминальный каскад комплемента может вызывать повышение тромбогенности крови, одновременно индуцируя прокоагулянтные и антифибринолитические белки и ингибируя естественные антикоагулянты [45].

Известно, что вскоре после образования сгустка крови он высвобождает сыворотку и начинает уменьшаться в объеме т.е. наблюдается контракция сгустка. Этот процесс происходит с участием активированных тромбоцитов, прикрепленным к волокнам фибрина, которые формируют вязкоупругий каркас сгустка или тромба. Было выявлено, что антинуклеарные антитела к ДНК при СКВ могут влиять на сократительную способность тромбоцитов, что приводит к снижению способности сгуст-

ков и тромбов уменьшаться в объеме. После кратковременной стимуляции сократительной функции тромбоцитов в течение нескольких минут антитела к ДНК вызывают ингибирование сокращения на более поздних инкубационных периодах, измеряемых часами [46].

При СКВ способность тромбов к сжатию ослабляется в результате хронической иммунной активации тромбоцитов, их истощения и последующей дисфункции, проявляющейся, в том числе, снижением сократимости. Таким образом, тромбы при СКВ выпячиваются в просвет сосуда, что, в свою очередь, препятствует кровотоку [47].

Особенности фибринолиза у пациентов с СКВ.

У пациентов с СКВ наблюдается нарушение фибринолиза, которое может способствовать развитию гиперкоагуляции, и, вследствие этого, повышенному риску тромбоза [48]. Увеличение концентрации ФНО- α приводит к снижению выделения тканевого активатора плазминогена (tPA) и повышению уровня ПАИ-1, подавляя таким образом фибринолиз [9]. В свою очередь, липопротеин (a), уровень которого повышен у больных СКВ, может угнетать активацию плазминогена, оказывая, таким образом, влияние на синтез плазмина и подавляя фибринолиз [49]. Повышенное отложение фибрина и клеточных агрегатов в микрососудах приводят к микротромботическим нарушениям, ишемии органов и тканей.

Также показано, что антитела к аннексину II причастны к развитию тромбоза у пациентов с СКВ [50]. Аннексин II, являясь рецептором плазминогена и тканевого активатора плазминогена на поверхности эндотелиальных клеток, способствует образованию плазмина, выступая, таким образом, кофактором в активации плазминогена. Помимо этого, аннексин II, связываясь со специфическими рецепторами, оказывает ингибирующее влияние на активность лейкоцитов: от эпителиальной адгезии до окислительного метаболизма [51].

Белковый кофактор β 2ГП1 участвует во взаимодействии антифосфолипидных антител с анионной фосфолипидной поверхностью, его тромбогенность традиционно связывают с вмешательством в антикоагулянтную систему протеина С. Однако выявлено вмешательство этого белка и в процесс фибринолиза. В рамках физиологического гемостаза плазмин может приводить к разрыву полипептидной цепи β 2ГП1 между аминокислотными остатками Lys-317 и Thr-318, отщепляя короткий C-концевой пептид [52]. Этот укороченный β 2ГП1 обладает значительно меньшим сродством к мембранным фосфолипидам и аФЛ, но взаимодействует с плазминогеном, блокируя активацию предшественника tPA [53]. β 2-ГП1 обладает высоким сродством к фибриногену и индуцирует образование более тонких и коротких волокон фибрина [54]. Сгустки фибрина, состоящие из компактных сильно разветвленных сетей с тонкими волокнами, более устойчивы к лизису [55]. β 2ГП1 и его комплекс с антителами также влияют на вязкоупругие свойства богатого тромбо-

цитами сгустка [56]. Сгустки крови в присутствии тромбоцитов обычно более устойчивые к лизису [57] что, в частности, связано с контракцией сгустков под действием активированных тромбоцитов.

Заключение. Механизм формирования протромботического состояния «тромбо-воспаления» при системной красной волчанке является многофакторным, вовлечены все компоненты системы гемостаза. Наблюдается хроническая дисфункция эндотелия, активация тромбоцитов, гиперкоагуляция, угнетение фибринолиза, ключевая роль в этих аномалиях принадлежит персистирующему аутоиммунному воспалению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией статьи.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464с. [Nasonov EL. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologija [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moskva: GJeOTAR-Media [GJeOTAR-Media]. 2017; 464 p. (In Russ.)].
2. Hinojosa-Azaola A, Romero-Diaz J, Vargas-Ruiz AG, et al. Venous and Arterial Thrombotic Events in Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. 2016; 43(3): 576-86. DOI: 10.3899/jrheum.150506
3. Емануйлов В.И., Аршинов А.В., Масина И.В., Дешеулин А.С. Показатели иммунного воспаления и нарушения процессов гемостаза у больных системной красной волчанкой в зависимости от наличия у них антифосфолипидного синдрома // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, №6. – С. 566-569. [Emanujlov VI, Arshinov AV, Masina IV, Desheulin AS. Pokazateli immunnogo vospaleniya i narusheniya processov gemostaza u bol'nyh sistemnoj krasnoj volchankoj v zavisimosti ot nalichija u nih antifosfolipidnogo sindroma [Indices of immune inflammation and hemostasis disorders in patients with systemic lupus erythematosus depending on the presence of antiphospholipid syndrome]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2007; 88(6): 566-569. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12866134>
4. Исмагилова Р.Р., Заманова Э.С., Максудова А.Н. Выживаемость пациентов с системной красной волчанкой: данные регионального регистра // Научно-практическая ревматология. – 2020. Т. 58. – С. 154-159. [Ismagilova RR, Zamanova JeS, Maksudova AN. Vyzhivaemost' pacientov s sistemnoj krasnoj volchankoj: dannye regional'nogo registra [Survival rate of patients with systemic lupus erythematosus: data from a regional registry]. Nauchno-prakticheskaja revmatologija [Scientific and Practical Rheumatology]. 2020; 58: 154-159. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-154-159
5. Luo S, Hu D, Wang M, Zipfel PF, Hu Y. Complement in Hemolysis- and Thrombosis- Related Diseases. Front Immunol. 2020; 10: 1211-1212. DOI:10.3389/fimmu.2020.01212
6. Taraborelli M, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F, Tincani A. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. Reumatismo. 2016; 68(3): 137-143. DOI: 10.4081/reumatismo.2016.891
7. Scherlinger M, Sisirak V, Richez C, Lazaro E, Duffau P, Blanco P. New insights on platelets and platelet-derived microparticles in systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rep. 2017; 19(8): 48. DOI: 10.1007/s11926-017-0678-0
8. Latger-Cannard V, Fenneteau O, Salignac S, Lecompte TP, Schlegel N. Platelet morphology analysis. Methods Mol Biol. 2013; 992: 207–225. DOI: 10.1007/978-1-62703-339-8_16
9. Holinstat M. Normal platelet function. Cancer Metastasis Rev. 2017; 36(2): 195-198. DOI:10.1007/s10555-017-9677-x
10. Doria A, Ghirardello A, Boscaro M, et al. Fibrinolysis and coagulation abnormalities in systemic lupus erythematosus. Relationship with Raynaud's phenomenon, disease activity, inflammatory indices, anticardiolipin antibodies and corticosteroid therapy. Rheumatol Int. 1995; 14: 207–11. DOI: 10.1007/BF00262299
11. Derksen R. Systemic Lupus Erythematosus and the Antiphospholipid Syndrome. Ann Rheumat Dis Suppl. 2. 2017; 73: SP0087.
12. Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Макацария Н. А., и др. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8(2). – С. 39-60. [Bicadze VO, Hizroeva DH, Makacarija NA, et al. Antifosfolipidnye antitela, ih patogeneticheskoe i diagnosticheskoe znachenie pri akusherskoj patologii [Antiphospholipid antibodies, their pathogenetic and diagnostic significance in obstetric pathology]. Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]. 2014; 8(2): 39-60. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21812805>
13. Yu F, Tan Y, Zhao M. Lupus nephritis combined with renal injury due to thrombotic thrombocytopenic purpura – haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25(1): 145–152. DOI: 10.1093/ndt/gfp421
14. Bernardo A, Ball C, Nolasco L., et al. Platelets adhered to endothelial cell-bound ultra-large von Willebrand factor strings support leucocyte tethering and rolling under high shear stress. J Thromb Haemost. 2005; 3(3): 562–570. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01122.x
15. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(36): 15880-15885. DOI:10.1073/pnas.1005743107
16. Leffler J, Gullstrand B, Jönsen A, et al. Degradation of neutrophil extracellular traps co-varies with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2013; 15(4): R84. DOI: 10.1186/ar4264

17. Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(12): 691-699. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.132
18. L van den Hoogen L, Fritsch-Stork RD, G van Roon JA, Radstake TR. Low-density granulocytes are increased in antiphospholipid syndrome and are associated with anti- β 2-glycoprotein I antibodies: comment on the article by Yalavarthi et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(5): 1320-1321. DOI: 10.1002/art.39576
19. M de Bont C, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol.* 2019; 16(1): 19-27. DOI: 10.1038/s41423-018-0024-0. Epub 2018 Mar 23
20. Lood C, Eriksson S, Gullstrand B, Jönsen A, Sturfelt G, Truedsson L, Bengtsson AA. Increased C1q, C4 and C3 deposition on platelets in patients with systemic lupus erythematosus--a possible link to venous thrombosis? *Lupus.* 2012; 21(13): 1423-1432. DOI: 10.1177/0961203312457210
21. Peerschke E, Yin W, Alpert D, Roubey R, et al. Serum complement activation on heterologous platelets associated with arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2009; 18(6): 530-538. DOI: 10.1177/0961203308099974
22. Wiedmer T, Esmon CT, Sims PJ. Complement proteins C5b-9 stimulate procoagulant activity through platelet prothrombinase. *Blood.* 1986; 68(4): 875-880. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3092889/>
23. Heemskerk J, Bevers E, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002; 88(2): 186-193. DOI: 10.1055/s-0037-1613209
24. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, вып. 5. – С. 711-718. [Litvinov RI. Molekuljarnye mehanizmy i klinicheskoe znachenie fibrinoliza [Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis]. *Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2013; 94(5): 711-718. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21033754>
25. Жалылов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д., и др. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16(1). – С. 69-82. [Zhaljalov AS, Balandina AN, Kuprash AD, et al. Sovremennye predstavlenija o sisteme fibrinoliza i metodah diagnostiki ee narushenij [Modern concepts of the system of fibrinolysis and methods of diagnosis of its disorders]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii [Problems of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics]*. 2017; 16(1): 69-82. (In Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82
26. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol.* 2006; 177(7): 4794-4802. DOI:10.4049/jimmunol.177.7.4794
27. Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, et al. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles. *Blood.* 2009; 113(5): 1112-1121. DOI: 10.1182/blood-2008-06-163832
28. Freyssinet JM. Cellular microparticles: what are they bad or good for? *J Thromb Haemost.* 2003; 1(7): 1655-1662. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00309.x
29. Vallar L, Regnault V, Latger-Cannard V, Lecompte T. Beta 2-glycoprotein I binding to platelet microparticle membrane specifically reduces immunoreactivity of glycoproteins IIb/IIIa. *Thromb Haemost.* 2001; 85(2): 314-319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11246554/>
30. Jy W, Jimenez JJ, Mauro M, et al. Endothelial microparticles induce formation of aggregates via a von Willebrand factor/ristocetin dependent pathway, rendering them resistant to disassociation. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(6): 1301-1308. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01384.x
31. Ardoin SP, Shanahan JC, Pisetsky DS. The role of microparticles in inflammation and thrombosis. *Scand J Immunol.* 2007; 66(2-3): 159-165. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.01984.x
32. Nielsen CT, Østergaard O, Stener L, et al. Increased IgG on cell-derived plasma microparticles in systemic lupus erythematosus is associated with autoantibodies and complement activation. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(4): 1227-1236. DOI: 10.1002/art.34381
33. Скударнов Е.В., Выходцева Г.И., Шкурина Е.Ю. Нарушения конечного этапа свертывания крови у детей с системной красной волчанкой // *Мать и Дитя в Кузбассе.* – 2003. – No 2(13). – С. 19-21. [Skudarnov EV, Vyhodceva GI, Shkurina EJu. Narusheniya konechnogo jetapa svertyvaniya krovi u detej s sistemnoj krasnoj volchankoj [Disorders of the end stage of blood clotting in children with systemic lupus erythematosus]. *Mat' i Ditiya v Kuzbasse [Mother and Child in Kuzbass]*. 2003; 2(13): 19-21. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24924962>
34. Qushmaq K, Esdaile J, Devine D. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: the role of antiphospholipid antibody. *Arthritis Care Res.* 1999; 12(3): 212-219. DOI: 10.1002/1529-0131(199906)12:3<212::aid-art9>3.0.co;2-m
35. Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood.* 1993; 81(10): 2618-2625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8166780/>
36. Barranco-Medina S, Pozzi N, Vogt AD, et al. Histone H4 promotes prothrombin autoactivation. *J Biol Chem.* 2013; 288(50): 35749-35757. DOI: 10.1074/jbc.M113.509786. Epub 2013 Oct 30
37. Varju I, Longstaff C, Szabo L, et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment. *Thromb Haemost.* 2015; 113(6): 1289-1298. DOI: 10.1160/TH14-08-0669
38. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010;16(8): 887-896. DOI: 10.1038/nm.2184
39. Michelson AD, Rajasekhar D, Bednarek FJ, Barnard MR. Platelet and platelet-derived microparticle surface factor V/Va binding in whole blood: differences between neonates and adults. *Thromb Haemost.* 2000; 84(4): 689-694. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11057871/>
40. Pereira J, Alfaro G, Goycoolea M, et al. Circulating platelet-derived microparticles in systemic lupus erythematosus. Association with increased thrombin generation and procoagulant state. *Thromb Haemost.* 2006; 95(1): 94-99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16543967/>
41. Sims PJ, Faioni EM, Wiedmer T, Shattil SJ. Complement proteins C5b-9 cause release of membrane vesicles

- from the platelet surface that are enriched in the membrane receptor for coagulation factor Va and express prothrombinase activity. *J Biol Chem.* 1988; 263(34): 18205–18212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2848029/>
42. Kozarcanin H, Lood C, Munthe-Fog L, Sandholm K, Hamad OA, Bengtsson AA, et al. The lectin complement pathway serine proteases (MASPs) represent a possible crossroad between the coagulation and complement systems in thromboinflammation. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(3): 531–545. DOI: 10.1111/jth.13208
 43. Gulla K, Gupta K, Krarup A, Gal P, Schwaeble W, Sim R, et al. . Activation of mannan-binding lectin-associated serine proteases leads to generation of a fibrin clot. *Immunology.* 2010; 129(4): 482–495. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03200.x
 44. Wojta J, Huber K, Valent P. New aspects in thrombotic research: complement induced switch in mast cells from a profibrinolytic to a prothrombotic phenotype. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33(5-6): 438–441. DOI: 10.1159/000083842
 45. Lupu F, Keshari R, Lambris J, Coggeshall K. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb Res.* 2014; 133 Suppl 1(0 1): 28–31. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.03.014
 46. Le Minh G, Peshkova A, Andrianova I, Sibgatullin T, Maksudova A, Weisel J, Litvinov R. Impaired contraction of blood clots as a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132(2): 243–254. DOI: 10.1042/CS20171510
 47. Литвинов Р.И., Пешкова АД. Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, вып. 7. – С. 662–671. [Litvinov RI, Peshkova AD. Kontrakcija (retrakcija) sgustkov krvi i trombov: patogeneticheskoe i klinicheskoe znachenie [Contraction (retraction) of blood clots and thrombi: pathogenetic and clinical significance]. *Al'manah klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2018; 46 (7): 662-671. (In Russ.)]. DOI: DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671
 48. Dhillon P, Adams M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: role of impaired fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(4): 434–440. DOI: 10.1055/s-0033-1334484
 49. M Von Depka, Nowak-Göttl U, Eisert R, et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood.* 2000; 96(10): 3364–3368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11071628/>
 50. Ao W, Zheng H, Chen X-W, et al. Anti-annexin II antibody is associated with thrombosis and/or pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus with thrombosis. *Rheumatol Int.* 2010; 31(7): 27–29. DOI: 10.1007/s00296-010-1379-4
 51. Алекберова З. С., Герасимова Е. В., Голоева Р. Г., Насонов Е. Л. Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные) // Научно-практическая ревматология. – 2012. – No 50(1). – С. 65-71. [Alekberova ZS, Gerasimova EV, Goloeva RG, Nasonov EL. Trombozy i revmaticheskie zabollevaniya: chastota vstrechaemosti i mehanizmy razvitiya (obzor i sobstvennyye dannyye) // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* – 2012. – No 50(1). – С. 65-71. [Alekberova ZS, Gerasimova EV, Goloeva RG, Nasonov EL. Trombozy i revmaticheskie zabollevaniya: chastota vstrechaemosti i mehanizmy razvitiya (obzor i sobstvennyye dannyye) [Thrombosis and rheumatic diseases: incidence and mechanisms of development (review and own data)]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija* [Scientific and Practical Rheumatology]. 2012; 50(1): 65-71. (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17768014>
 52. Ohkura N, Hagihara Y, Yoshimura T, et al. Plasmin can reduce the function of human $\beta 2$ glycoprotein I by cleaving domain V into a nicked form. *Blood.* 1998; 91(11): 4173–4179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9596664/>
 53. Yasuda S, Atsumi T, Ieko M, Koike T. $\beta 2$ -glycoprotein I, anti- $\beta 2$ -glycoprotein I, and fibrinolysis. *Thromb Res.* 2004; 114(5-6): 461–465. DOI: 10.1016/j.thromres.2004.07.013
 54. Acquasaliente L, Peterle D, Pontarollo G, et al. $\beta 2$ Gpl binds to fibrinogen and alters fibrin generation and degradation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(Suppl 1): 1097. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6058402/>
 55. Undas A, Ariëns R. Fibrin clot structure and function: a role in the pathophysiology of arterial and venous thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(12): e88-99. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.230631
 56. Harsfalvi J, Feller T, Domjan G, et al. Biophysical characterization of clot retraction in platelet rich plasma of patients with primary anti-phospholipid syndrome. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017; 1(Suppl 1): 1091–1092. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6058402/>
 57. Collet J, Montalescot G, Lesty C, Weisel J. A structural and dynamic investigation of the facilitating effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in dissolving platelet-rich clots. *Circ Res.* 2002; 90(4): 428–434. DOI: 10.1161/hh0402.105095

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА И РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ОРИГИНАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ - ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЛИШАЙНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

ШЕРСТЕННИКОВ НИКОЛАЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0009-0004-1606-3775; аспирант кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: shersten96@gmail.com

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

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

КУБАСОВ РОМАН ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; канд. биол. наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: roman2001@gmail.com

ГРЖИБОВСКИЙ АНДРЕЙ МЕЧИСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5464-0498; PhD, начальник Управления научной и инновационной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения, общей гигиены и биоэтики ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», ул. Белинского, 58, Якутск, Республика Саха (Якутия), 677000, Россия; e-mail: andrej.grjibovskii@gmail.com

ЛЕНИНА ЮЛИАНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6960-6631; студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: karaman2015@list.ru

КАРАМАН СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: ID 0000-0003-3333-2653; студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: karaman2015@list.ru

Аннотация. Актуальность: научно-практический интерес к усниновой кислоте и её производным с каждым годом возрастает. Это обусловлено их достаточно высокой биологической активностью, эффективностью в лечении многих патологических состояний. Кроме того, усниновая кислота в значительных объемах содержится в растительном сырье, прежде всего в повсеместно произрастающих лишайниках. Процесс её экстракции из растений относительно прост и экономически выгоден. **Целью работы** стало проведение нарративного обзора о перспективах практического (фармацевтического) применения усниновой кислоты. **Материалы для исследования.** Для анализа литературы источники из международных баз данных Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системе eLibrary. **Результаты.** Усниновая кислота в определённых дозах и сочетаниях с другими компонентами оказывает токсический эффект. Эти свойства могут широко применяться при лечении инфекционных заболеваний (что актуально в связи с нарастающей резистентностью микроорганизмов к лекарственным препаратам). Цитотоксическое и генотоксическое воздействие может быть целенаправленно применяться в лечении онкологических новообразований. Положительные результаты экспериментальных исследований, как in vitro, так и in vivo доказали перспективность разработки новых оригинальных фармацевтических субстанций на основе производных усниновой кислоты, полученных из лишайников. Сделано **заключение**, о том, что лишайники можно считать уникальным природным поставщиком биологически активных компонентов, прежде всего усниновой кислоты. Её использование оправдано с лечебно-профилактическими целями и требует поиска и разработки новых фармакологических средств.

Ключевые слова: усниновая кислота, лишайники, биоактивность, фармакологическая активность.

Для ссылки: Крылов И.А., Шерстенников Н.В., Кубасова Е.Д. и др. Перспективы поиска и разработки новых оригинальных фармацевтических субстанций - производных усниновой кислоты, полученных из лишайников (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.97-103.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).97-103.

PROSPECTS FOR THE SEARCH AND DEVELOPMENT OF NEW ORIGINAL PHARMACEUTICAL SUBSTANCES - DERIVATIVES OF USNINIC ACID EXTRACTED FROM LICHENS (REVIEW)

KRYLOV ILYA AL., ORCID ID: 0000-0003-3042-4229; D. Med. Sci., Director of the Institute of Pharmacology and Pharmacy Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51, 51; e-mail: krylov.ilya@mail.ru

SHERSTENNIKOV NIKOLAY V., ORCID ID: 0009-0004-1606-3775; postgraduate student of the Department of Pharmacology and Pharmacy Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: shersten96@gmail.com

KUBASOVA ELENA D., ORCID ID: 0000-0001-9683-7814; C. Biol. Sci., 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

KORELSKAYA GALINA V., ORCID ID: 0000-0003-4236-1966; senior lecturer Departments of Pharmacology and Pharmacy Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: galyusha12@yandex.ru

KUBASOV ROMAN V., ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; C. 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: roman2001@gmail.com

GRZYBOWSKI ANDREY M., ORCID ID: 0000-0002-5464-0498; PhD, Head of the Department of Scientific and Innovative Work Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; Professor of the Department of общественного здоровья, здравоохранения, общей гигиены и биоэтики, М.К. Ammosov North-Eastern Federal University, 58 Belinski St, Yakutsk, Sakha (Yakutia) Republic, 677000, Russian Federation; e-mail: andrej.grjibovski@gmail.com

LENINA JULIANA AL., ORCID ID: 0000-0001-6960-6631; student Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: karaman2015@list.ru

KARAMAN SERGEY AL., ORCID ID: ID 0000-0003-3333-2653; student Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: karaman2015@list.ru

Abstract. Relevance: scientific and practical interest in usnic acid and its derivatives is increasing every year. This is due to their rather high biological activity, effectiveness in the treatment of many pathological conditions. In addition, usnic acid is contained in significant volumes in plant raw materials, primarily in ubiquitous lichens. The process of its extraction from plants is relatively simple and economically favorable. **The purpose** of the work was to conduct a narrative review of the prospects for the practical (pharmaceutical) use of usnic acid. **Materials for research.** For literature analysis, we performed search from the international databases Web of Science, Scopus, PubMed, as well as the domestic library system eLibrary. **Results.** Usnic acid in certain doses and combinations with other components has a toxic effect. These properties can be widely used in the treatment of infectious diseases (which is relevant due to the increasing resistance of microorganisms to drugs). Cytotoxic and genotoxic effects can be purposefully applied in the treatment of oncological neoplasms. The positive results of experimental studies, both in vitro and in vivo, proved the prospects for the development of new original pharmaceutical substances based on usnic acid derivatives obtained from lichens. It is **concluded** that lichens can be considered a unique natural supplier of biologically active components, primarily usnic acid. Its use is warranted for therapeutic and prophylactic purposes and requires the search and development of new pharmacological agents.

Keywords: usnic acid, lichens, bioactivity, pharmacological activity.

For reference: Krylov IA, Sherstennikov NV, Kubasova ED. et al. Prospects for the search and development of new original pharmaceutical substances - derivatives of usnic acid extracted from lichens (review) The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 97-103. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).97-103.

Введение. В настоящее время достаточно высокий научно-практический интерес представляет фармацевтическая разработка потенциальных лекарственных препаратов из производных усниновой кислоты. Усниновая кислота обнаружена во многих родах лишайников, например, Alectoria, Cladonia, Evemia, Lecanora, Parmelia, Ramalina, Usnea и др. Она синтезируется в микобионте лишайника и затем откладывается на внешней поверхности фотобионта. В среднем около 8 % сухого веса таллома лишайника представлено усниновой кислотой. Колебание содержания кислоты зависят от времени года: пик приходится на конец весны и начало лета, а спад на осень и зиму. Факторы, влияющие на содержание усниновой кислоты: температурные условия, место произрастания, уровень инсоляции [1-4].

Усниновая кислота привлекает всё большее внимание со стороны научного сообщества о чём свидетельствует увеличивающееся количество публикаций. При поиске литературы по ключевому слову «Usnic acid» в базе данных «MedLine» в 1990-е годы идентифицировано по 1-3 статьи в год, в начале 2000-х – 8-10 статей. После 2020 года ежегодное количество статей по данному запросу уже превышало 50. На начало 2023 года найдено более 600 статей по усниновой кислоте в базе данных «PubMed». Это говорит об актуальности темы на предмет поиска и разработки потенциальных лекарственных препаратов на основе усниновой кислоты.

Целью работы явилось проведение нарративного обзора о перспективах практического (фармацевтического) применения усниновой кислоты.

Первые сведения об использовании усниновой кислоты относятся к традиционной китайской медицине. Тогда её применяли, как внутрь при кашле, лечении малярии, так и наружно для обработки ран или при укусах змей. В дальнейшем различные модификации усниновой кислоты применялись в качестве противомикробных агентов во многих странах и разрабатывались как современные фармацевтические препараты незадолго до появления первых антибиотиков пенициллинового ряда [5]. Неочищенные экстракты лишайников, богатых усниновой кислотой, использовали во всем мире для лечения туберкулёз лёгких, лихорадки, микоза стоп [6]. Они также применялись в виде травяных настоек качестве отхаркивающих средств, дезодорантов [7]. Очищенная усниновая кислота в настоящее время входит в состав гигиенических, парфюмерных и косметологических изделий [8]. В Соединенных Штатах Америки усниновую кислоту можно приобрести в виде порошка из высушенного лишайника в нескольких компаниях, поставляющих средства растительного происхождения. Она широко доступна в магазинах, маркетплейсах, где продаются пищевые добавки как отдельно, так и в сочетании с другими растительными компонентами, такими как эхинацея, в виде настоек или безалкогольных напитков [9]. В России была разработана мазь «Бинан» – натриевая соль усниновой кислоты.

Существуют 1% раствор в масле или на пихтовом бальзаме, а также раствор в спирте. Бинан в спирте эффективен при фарингите, ангине; бинан на пихтовом масле обладает противовоспалительной и регенеративной эффективностью при ожогах, ранах, трещинах варикозных и трофических язв [10].

Впервые усниновая кислота была выделена в качестве важного вторичного метаболита лишайников немецким ученым Кнопом в середине 19 века. Полное химическое наименование усниновой кислоты: 2,6-диацетил-7,9-дигидрокси-8,9-диметил-дибензофуран-1,3(2H,9bH)-дион; брутто-формула - C₁₈H₁₆O₇. Извлеченная из лишайника усниновая кислота имеет желтый цвет и кристаллическую форму, по своему строению относится к производным дибензофурана и существует в виде двух энантиомеров, различающихся конфигурацией метильной группы у атома C9b. Установлено, что энантиомеры проявляют различную биологическую активность [11].

Усниновую кислоту можно химически синтезировать из метилфлороацетофенона путем окислительного сочетания с последующим гидролизом в серной кислоте [12]. В 1969 подтверждено, что метилфлороацетофенон, образующийся из ацетил-КоА, также является промежуточным звеном в биосинтезе усниновой кислоты в лишайниках [13].

Данные о токсичности усниновой кислоты in vitro.

Сразу после открытия структуры молекулы усниновой кислоты появились сообщения о токсическом влиянии ее в опытах на лабораторных животных. Определена летальная доза усниновой кислоты для мышей, кроликов, кошек, собак [14,15].

В 90-х годах XX века усниновую кислоту стали активно использовать для похудения в качестве компонента пищевых добавок. После чего появились данные об отравлении этими биодобавками, которые в первую очередь ассоциировались с гепатотоксичностью [16,17]. Одними из наблюдаемых симптомов отравления были увеличение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, а также появление мочи темного цвета, гепатоцеллюлярный некроз, артралгия и миалгия. Исследования подтвердили случаи отравления биодобавками на основе усниновой кислоты и их последствиям при использовании как средства для похудения. Ряд пациентов были госпитализированы с печеночной недостаточностью, требующей трансплантации печени. Эти результаты инициировали активное изучение гепатотоксического механизма действия усниновой кислоты на клеточном уровне. Исследователи в первую очередь обратили внимание на изменения процесса клеточного дыхания под влиянием усниновой кислоты. В изолированных митохондриях отмечался дефицит свободного АДФ, необходимого для достаточного биосинтеза АТФ при окислительном фосфорилировании. Накопление энергии в виде АТФ не происходило, ускорялся термогенез с повышением потреблений калорий, отсюда был наблюдаемый эффект усниновой кислоты

как средства, способствующего снижению массы тела. Таким образом, усниновая кислота разобщает процесс окислительного фосфорилирования, лимитирует процесс дыхания, снижает скорость потребления кислорода за счет угнетения митохондриального АДФ [18,19].

Группой ученых в 2004 году было проведено несколько токсикологических исследований усниновой кислоты in vitro. Авторы изучали гепатотоксические эффекты усниновой кислоты на изолированных и перфузированных гепатоцитах крыс [20]. Введение высокой дозы (1000 μM) усниновой кислоты в первичные гепатоциты крыс в течение первого часа индуцировало высвобождение печеночных трансаминаз АСТ и АЛТ, снижало содержание восстановленного глутатиона и вызывало потерю целостности клеточной мембраны. В исследовании также сравнивали токсические эффекты усниновой кислоты с хорошо известным гепатотоксином (индуктором экспериментального гепатита), четыреххлористым углеродом (CCl₄). Так, перфузия усниновой кислотой и CCl₄ продемонстрировала одинаковые клеточные ответы, что позволяет предположить, что усниновая кислота может иметь те же гепатотоксические механизмы, что и CCl₄ [21].

Другое токсикологическое исследование было проведено на первичных гепатоцитах мышей. Обработка 5 μM усниновой кислоты в течение 16 часов первичных гепатоцитов мыши приводила к гибели 98% клеток, что, по-видимому, было связано с некрозом клеток, а не с апоптозом. Ученые не наблюдали видимого высвобождения лактатдегидрогеназы, активации каспазы-3 и фрагментации ДНК, что предполагает некрозный путь гибели клетки и исключает процесс апоптоза. Исследование также показало, что действие усниновой кислоты было связано с ингибированием и разъединением цепи переноса электронов в митохондриях. Авторы считают, что усниновая кислота способна переносить протоны, минуя протонные каналы мембраны, т.е. выступает в роли протоннофора. По сути, её механизм обусловлен тем, что она делает мембрану клеток проницаемой для протонов и, таким образом, ликвидирует протонный градиент. При этом скорость окисления значительно увеличивается, в то время окислительное фосфорилирование не происходит. Приведенные данные свидетельствуют о том, что усниновая кислота проявляет свойства классического разобщающего агента для процесса окислительного фосфорилирования. Применение усниновой кислоты вызывает окислительный стресс за счет увеличения образования свободных радикалов, и именно он, по-видимому, имеет решающее значение для гепатотоксичности в данном процессе [22].

Считается, что гепатотоксичность не всегда является основным токсическим механизмом действия усниновой кислоты. В экспериментах на лабораторных овцах они отмечали в первую очередь миотоксический эффект. Исследователи объясняют это тем, что ранее эксперименты проводили на животных с однокамерным желудком, а у жвачных

животных несколько другая физиология пищеварительной системы, специфическая микрофлора кишечника, способная нейтрализовать внешние микотоксины. В крови овец после введения высоких доз усниновой кислоты были выявлены значительно повышенные уровни креатинкиназы, АСТ и ЛДГ. Отмечались видимые посмертные повреждения, в виде тяжелой степени дегенеративной миопатии аппендикулярного аппарата [23].

В экспериментах на сердце у лабораторных крыс был так же продемонстрирован миотоксический эффект усниновой кислоты. Авторы полагают, что сердце наряду с печенью, является богатым митохондриями органом, поэтому оно также может являться одним из целевых органов токсического действия усниновой кислоты. Однако, в экспериментах на взрослых самках крыс в дозировке 30 мг/кг/день учеными не обнаруживались изменения в содержании тропонина-Т, а также АСТ, АЛТ, что указывало на меньшее токсическое влияние усниновой кислоты, по сравнению с предыдущими исследованиями. Ученые выявили, что на клеточном уровне происходило интенсивное повышение гранул прогибитаина, который регулирует кристаллизацию структур клеточной мембраны, и, обычно, расположен в мембране митохондрий. Повышение количества гранул, как объясняют авторы, вызвано дисбалансом окислительного фосфорилирования и избыточным образованием активных форм кислорода [24].

В дополнение в вышеизложенному, усниновая кислота вызывает токсичность в отношении других нормальных и злокачественных типов клеток человека (помимо гепатоцитов). Например, в работе использовались здоровые клетки HaCaT (нетрансформированная клеточная линия кератиноцитов человека) для тестирования чувствительности к усниновой кислоте [25]. Исследование показало, что усниновая кислота оказывает антипролиферативное действие и ингибирует рост клеток. Ингибирование роста клеток было обусловлено цитостатическим эффектом, а не цитотоксическим действием, поскольку высвобождение ЛДГ лишь незначительно увеличивалось после обработки 2 мМ усниновой кислоты. Поскольку здоровые клетки показывали заметную чувствительность к усниновой кислоте, то можно предположить, что она будет проявлять противораковую активность в отношении меланомы [26].

Другое *in vitro* исследование показало токсичность усниновой кислоты с использованием лимфоцитов человека к клеточным линиям V79 (фибробласт легкого китайского хомячка) и A549 (эпителиальная карцинома легкого человека). Результаты показали, что оба энантиомера усниновой кислоты оказывали значительное цитотоксическое действие на культивируемые лимфоциты и клеточные линии человека. Низкая доза (+)-усниновой кислоты (~1,8 мМ) индуцировала цитотоксичность в клетках A549, в то время как такая же доза усниновой кислоты мало проявляла токсичности в клетках V79, что указывает на то, что раковые клетки (A549)

были более чувствительны к усниновой кислоте, чем нормальные клетки (V79). Кроме того, исследование также показало, что усниновая кислота индуцирует апоптоз в лимфоцитах человека [27].

Приведенные данные демонстрируют, что усниновая кислота токсична для большинства животных и для человека. Высокая токсичность выявлена в экспериментах на клеточном уровне и заметно менее выражена в тестах *in vivo*. При этом, главным образом, поражаются энергопотребляющие органы. На клеточном уровне основной механизм токсичности усниновой кислоты связан с её свойствами как митохондриального разобщителя. На первоначальной стадии влияния разобщающие агенты могут ускорять процесс переноса электронов для того, чтобы компенсировать утечку протонов, вызванную разобщением. Однако, в дальнейшем при более высоких концентрациях или длительном стойком разобщении, за счёт окислительного фосфорилирования их действие сможет привести к значительному истощению энергии АТФ, что, в свою очередь, может привести к необратимой деструкции печени. Совокупность проанализированных результатов свидетельствует, что окислительный стресс, возникающий при митохондриальном разобщении, имеет одно из центральных мест в гепатотоксичности, индуцированной усниновой кислотой [28].

Характеристика генотоксичности усниновой кислоты.

Известно, что некоторые растения могут содержать много генотоксичных соединений [29]. Ряд исследований посвящены изучению способности усниновой кислоты воздействовать конкретно на ДНК, как на клеточную мишень в тестах *in vitro*.

Используя микросомный анализ на мутагенез Ames Salmonella/микросомы, проверена генотоксичность усниновой кислоты вместе с двумя другими компонентами лишайников – физодиевой и физодалиновой кислот у двух штаммов Salmonella typhimurium. Физодалиновая кислота проявляла явную дозозависимую генотоксичность. Напротив, усниновая и физодалева кислоты не проявляли генотоксичности [30].

Другие исследователи оценили генотоксичность (+) и (-)-усниновой кислоты в лимфоцитах человека *in vitro*. Авторы пришли к выводу, что как (+)-, так и (-)-усниновая кислоты не обладают генотоксичностью [31].

Пероральное введение однократной дозы 100 или 200 мг/кг усниновой кислоты вызывало небольшое увеличение количества микроядерных эритроцитов у мышей через 24 и 48 часов после введения, которые возвращались к контрольным уровням через 72 часа. Увеличение количества микроядерных эритроцитов у мышей, которым вводили (+) усниновую кислоту, не влияло на синтез ДНК, а могло лишь свидетельствовать о влиянии усниновой кислоты на веретенообразный аппарат [32].

Таким образом, отсутствие генотоксического действия усниновой кислоты было неоднократно продемонстрировано различными эксперименталь-

ными исследованиями. Отсутствием генотоксичности наряду с наличием антимутагенного эффекта свидетельствует об уникальной биологической ценности этого природного соединения.

Противомикробные свойства усниновой кислоты.

В 1980-х годах интерес к усниновой кислоте как антибактериальному средству возобновился из-за растущего феномена множественной лекарственной устойчивости, вызванной чрезмерным и, иногда нерациональным, использованием антибактериальных препаратов. Было показано, что оба оптических энантиомера усниновой кислоты активны в отношении грамположительных бактерий и микобактерий туберкулеза, а несколько исследований и клинических испытаний подтвердили на практике антибактериальные свойства усниновой кислоты [33]. Например, в начальных клинических исследованиях добровольцам давали жидкость для ополаскивания полости рта, содержащую 1% (+)-усниновой кислоты. Образцы бактериальной флоры полости рта исследовали через равные промежутки времени. Сообщалось, что рост *Streptococcus mutans*, участвующего в этиологии кариеса зубов, избирательно подавлялся [34]. С помощью стандартизированных анализов была подтверждена чувствительность *in vitro* патогенных грамположительных и анаэробных бактерий к усниновой кислоте. Установлено, что усниновая кислота подавляет рост грамположительных организмов, которые в основном ответственны за запах тела, что обосновывает применение препаратов на основе усниновой кислоты в качестве натуральных дезодорирующих агентов. Экстракты этоксилиглицоля лишайников, содержащие 10 % усниновой кислоты в пересчете на влажную массу, обладают потенциалом консерванта в увлажняющем креме. Было обнаружено, что усниновая кислота эффективна против *Mycobacterium aurum* [35]. В исследованиях *in vitro* усниновая кислота и ее соли ингибировали рост микобактерий туберкулеза при относительно низких концентрациях [36].

Таким образом, антибактериальная активность усниновой кислоты широко известна, оба её энантиомера проявляют высокую активность в отношении многих бактерий. Большинство исследователей сходятся во мнении, что усниновая кислота наиболее активна в отношении грамположительных бактерий, но не действует на грамотрицательные виды. Эти результаты повысили интерес к этому веществу, как к потенциальному антибактериальному соединению, однако механизм его действия до сих пор пока малоизучен. В то же время исследователи сходятся во мнении, что основной механизм действия связан с пенетрацией усниновой кислоты через клеточную мембрану грамположительных микроорганизмов [37].

Использование молекул усниновой кислоты в качестве отправной точки для открытия новых потенциальных лекарственных средств может являться главной стратегией для успешной разработки терапевтических средств, которые могут эффективно

контролировать распространение вирусных инфекций, в т.ч. COVID-19.

Продемонстрирована противовирусная роль молекулы усниновой кислоты в отношении COVID-19. Исследователи выявили, что усниновая кислота воздействует на белок Mpro, который является наиболее вероятной мишенью для повреждения SARS-CoV-2. Mpro – важнейший элемент жизненного цикла вируса, ключевой фермент SARS-CoV-2, играющий решающую роль в репликации и транскрипции новых копий вируса в клетках. Оказалось, что молекула усниновой кислоты связывается с одним из белков Mpro коронавируса и тем самым затормаживает функционирование белка, таким образом, SARS-CoV-2 перестает размножаться [38].

Таким образом, благодаря большому спектру биологической активности, производные усниновой кислоты смогут облегчить тяжесть симптомов COVID-19 и модулировать иммунный ответ.

Заключение. Проведённый анализ литературы, посвящённый изучению усниновой кислоты, способах её получения из природных источников (лишайники), биологических свойствах и возможности использования их с лечебно-профилактическими целями показал возрастающий интерес к этой теме. В научном плане представляется перспективным дальнейшее исследование биохимических свойств усниновой кислоты, экспериментальное тестирование комбинаций биологически активных соединений и перспективы использования полученных эффектов в фармакологии и фармацевтической промышленности.

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. Храменкова О.М., Новиков Р.И. Содержание усниновой кислоты в различных частях талломов *Evernia Prunastri* (L.) Ach., *Ramalina Pollinaria* (Westr.) Ach. и *Cladonia Arbuscula* (Wallr.) Flot // Бюллетень Брянского отделения Российского ботанического общества. – 2018. – № 3(15). – С. 49-53. [Hramchenkova OM, Novikov RI. Soderzhanie usninovoj kisloty v razlichnyh chastyakh tallomov Evernia Prunastri (L.) Ach., Ramalina Pollinaria (Westr.) Ach. i Cladonia Arbuscula (Wallr.) Flo. [Usnic acid concentration in different thallus parts of Evernia prunastri (L.) Ach., Ramalina pollinaria (Westr.) Ach. and Cladonia arbuscula lichens (Wallr.) Flot.]. Byulleten' Bryanskogo otdeleniya Rossijskogo botanicheskogo obshchestva [Bulletin of Bryansk dpt. of RBS]. 2018; 3(15): 49-53. (In Russ.)]. DOI:10.22281/2307-4353-2018-3-49-53
2. Jayaprakasha GK, Rao LJ. Phenolic constituents from the lichen *Parmotrema stuppeum* (Nyl.) Hale and their

- antioxidant activity. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2000; 55(11-12): 1018–1022. DOI: 10.1515/znc-2000-11-1227
3. Sanders WB; Masumoto H. Lichen algae: The photosynthetic partners in lichen symbioses. *Lichenologist.* 2021; 53(5): 347–393. DOI: 10.1017/S0024282921000335
 4. Yang MX, Devkota S, Wang LS, Scheidegger C. Ethnolichenology The use of lichens in the Himalayas and southwestern parts of China. *Diversity.* 2021; 13(7): 330. DOI: 10.3390/d13070330
 5. Cocchiello M, Skert N, Nimis PL, Sava G. A review on usnic acid, an interesting natural compound. *Naturwissenschaften.* 2002; 89(4): 137–146. DOI: 10.1007/s00114-002-0305-3
 6. Okuyama E, Umeyama K, Yamazaki M, Kinoshita Y, Yamamoto Y. Usnic acid and diffractaic acid as analgesic and antipyretic components of *Usnea diffracta*. *Planta Med.* 1995; 61(2): 113–115. DOI: 10.1055/s-2006-958027
 7. Mitchell P. Vectorial chemistry and the molecular mechanics of chemiosmotic coupling power transmission by proticity. *Biochem Soc Trans.* 1976; 4(3): 399–430. DOI: 10.1042/bst0040399
 8. Rafanelli S, Bacchilega R, Stanganelli I, Rafanelli A. Contact dermatitis from usnic acid in vaginal ovules. *Contact Dermatitis.* 1995; 33(4): 271–272. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1995.tb00484.x
 9. Frankos VH. Nomination for usnic acid and *Usnea barbata* herb // National Toxicology Program. Washington, DC: Food and Drug Administration. 2005; https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/usnicacid_508.pdf
 10. Аньшакова В.В., Степанова А.В., Смагулова А.Ш. Разработки на основе лишайникового сырья (твердофазные биопрепараты) // Вестник спортивной науки. – 2013. – №6. – С. 28-30. [An'shakova VV, Stepanova AV, Smagulova ASH. Razrabotki na osnove lishajnikovogo syr'ya (tverdogfaznye biopreparaty) [Lichen raw material based preparations (solvent-free technologies)]. *Vestnik sportivnoy nauki* [Bulletin of Sports Science]. 2013; 6: 28–30. (In Russ.)].
 11. Popovici V, Bucur L, Gîrd CE. Advances in the Characterization of *Usnea barbata* (L.) Weber ex F.H. Wigg from Călimani Mountains, Romania. *Appl. Sci.* 2022; 12: 4234. DOI: 10.3390/app12094234
 12. Barton DHR, Defflorin AM, Edwards OE. The synthesis of usnic acid. *J Chem Soc.* 1956; 530-534. DOI: 10.1039/JR9560000530
 13. Taguchi H, Sankawa U, Shibata S. Biosynthesis of natural products. VI. Biosynthesis of usnic acid in lichens. A general scheme of biosynthesis of usnic acid. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1969; 17(10): 2054–2060. DOI: 10.1248/cpb.17.2054
 14. Toxicity studies of (+)-usnic acid administered in feed to F344/N Nctr rats and B6C3F1/Nctr mice. National Toxicology Program. *Toxic Rep Ser.* 2022; 104:NTP-TOX-104. DOI: 10.22427/NTP-TOX-104
 15. Venkataramana D, Krishna DR. Pharmacokinetics of d(+)-usnic acid in rabbits after intravenous administration. *European Journal of Drug metabolism and Pharmacokinetics.* 1993; 18(2): 161-163. DOI: 10.1007/BF03188791
 16. Durazo FA, Lassman C, Han SHB. Fulminant liver failure due to usnic acid for weight loss. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99(5): 950–952. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04165.x
 17. Sanchez W, Maple JT, Burgart LJ, Kamath PS. Severe Hepatotoxicity Associated With Use of a Dietary Supplement Containing Usnic Acid. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(4): 541-544. DOI: 10.4065/81.4.541
 18. Hsu LM, Huang YS, Chang FY, Lee SD. "Fat burner" herb, usnic acid, induced acute hepatitis in a family. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20(7): 1138–1139. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03855.x
 19. Neff GW, Reddy KR, Durazo FA, Meyer D, Marrero R, Kaplowitz N. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *Journal of Hepatology.* 2004; 41(6): pp. 1062–1064. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.06.028
 20. Foti RS, Dickmann LJ, Davis JA, Greene RJ. Metabolism and related human risk factors for hepatic damage by usnic acid containing nutritional supplements. *Xenobiotica.* 2008; 38(3): 264–280. DOI: 10.1080/00498250701802514
 21. Pramyothin P, Janthasoot W, Pongnimitprasert N, Phrukudom S, Ruangrunsi N. Hepatotoxic effect of (+) usnic acid from *Usnea siamensis* Wainio in rats, isolated rat hepatocytes and isolated rat liver mitochondria. *J Ethnopharmacol.* 2004; 90(2-3): 381–387. DOI: 10.1016/j.jep.2003.10.019
 22. Guo L, Shi Q, Fang JL, Mei N. Review of usnic acid and *Usnea barbata* toxicity. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2008; 26(4): 317-338. DOI: 10.1080/10590500802533392
 23. Dailey RN, Montgomery DL, Ingram JT, Siemion R, Vasquez M, Raisbeck MF. Toxicity of the lichen secondary metabolite (+)-usnic acid in domestic sheep. *Vet. Pathol.* 2008; 45(1): 19–25. DOI: 10.1354/vp.45-1-19
 24. Yokouchi Y, Imaoka M, Niino N, Kiyosawa N, Sayama A, Jindo T. (+)-Usnic Acid-induced Myocardial Toxicity in Rats. *Toxicologic Pathology.* 2015; 43(3): 424-434. DOI: 10.1177/0192623313504308
 25. Kumar KC, Muller K. Lichen metabolites. 2. Antiproliferative and cytotoxic activity of gyrophoric, usnic, and diffractaic acid on human keratinocyte growth. *J Nat Prod.* 1999; 62(6): 821–823. DOI: 10.1021/np980378z
 26. Pyrczak-Felczykowska A, Narlawar R, Pawlik A. Synthesis of Usnic Acid Derivatives and Evaluation of Their Antiproliferative Activity against Cancer Cells. *J. Nat. Prod.* 2019; 82(7): 1768-1778. DOI:10.1021/acs.jnatprod.8b00980
 27. Kopal AT, Tüylü BA, Türk H. In vitro cytotoxic activities of (+)-usnic acid and (-)-usnic acid on V79, A549, and human lymphocyte cells and their nongenotoxicity on human lymphocytes. *Nat. Prod. Res.* 2006; 20(14): 1300–1307. DOI: 10.1080/14786410601101910
 28. Рахманова М.Е., Лузина О.А., Покровский М.А. Синтез цианэтильных производных усниновой кислоты и их цитотоксическая активность // Изв. Акад. Наук. Серия Химическая. – 2016. – №2. – С. 566-569. [Rahmanova ME, Luzina OA, Pokrovskij MA. Sintez cianetil'nyh proizvodnyh usninovoj kisloty i ih citotoksicheskaya aktivnost' [Synthesis and cytotoxic activity of usnic acid cyanoethyl derivatives]. *Izv. Akad. Nauk. Seriya Himicheskaya* [Russian Chemical Bulletin]. 2016; 2: 566-569. (In Russ.)].
 29. Brown JP. A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *Mutat Res.* 1980; 75(3): 243–277. DOI: 10.1016/0165-1110(80)90029-9

30. Shibamoto T, Wei CI. Mutagenicity of lichen constituents. *Environ Mutagen*. 1984; 6(5): 757–762. DOI: 10.1002/em.2860060512
31. Alpsoy L, Orhan F, Nardemir G, Agar G, Gulluce M, Aslan A. Antigenotoxic potencies of a lichen species, *Evernia prunastri*. *Toxicol Ind Health*. 2015; 31(2): 153-161. DOI: 10.1177/0748233712469655
32. Bekairi AM, Qureshi S, Chaudhry MA, Krishna DR, Shah AH. Mitodepressive, clastogenic and biochemical effects of (+)-usnic acid in mice. *J Ethnopharmacol*. 1991; 33(3): 217–220. DOI: 10.1016/0378-8741(91)90079-s
33. Zorrilla JG; D'Addabbo T; Roscetto E. Antibiotic and Nematocidal Metabolites from Two Lichen Species Collected on the Island of Lampedusa (Sicily). *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23(15): 8471. DOI: 10.3390/ijms23158471. DOI: 10.3390/ijms23158471
34. Ghione M, Parrello D, Grasso L. Usnic acid revisited, its activity on oral flora. *Chemioterapia*. 1988; 7(5): 302–305.
35. Ingolfssdottir K, Chung GA, Skulason VG, Gissurarson SR, Vilhelmsdottir M. Antimycobacterial activity of lichen metabolites in vitro. *Eur J Pharm Sci*. 1998; 6(1): 141–144. DOI: 10.1016/s0928-0987(97)00078-x
36. Tatipamula VB, Annam SSP. Antimycobacterial activity of acetone extract and isolated metabolites from folklore medicinal lichen *Usnea laevis* Nyl. against drug-sensitive and multidrug-resistant tuberculosis strains. *J Ethnopharmacol*. 2022; 282: 114641. DOI:10.1016/j.jep.2021.114641
37. Francolini I, Piozzi A, Donelli G. Usnic Acid: Potential Role in Management of Wound Infections. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1214: 31-41. DOI: 10.1007/5584_2018_260
38. Oh E, Wang W, Park KH, Park C, Cho Y, Lee J, Kang E, Kang H. (+)-Usnic acid and its salts, inhibitors of SARS-CoV-2, identified by using in silico methods and in vitro assay. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 13118. DOI: 10.1038/s41598-022-17506-3

ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НУРИЕВА ЛУИЗА МАНСУРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1762-9492, врач-кардиолог кардиологического отделения №1 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г.Казани, Россия, e-mail: nurievaluiza@list.ru
КИМ ЗУЛЬФИЯ ФАРИТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4240-3329, канд.мед.наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия; заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани, Россия; главный внештатный кардиолог МЗ РТ, e-mail: profz@yandex.ru
ГАЛЯВИЧ АЛЬБЕРТ САРВАРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4510-6197, докт.мед.наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия; главный внештатный кардиолог МЗ РФ в ПФО, e-mail: agalyavich@mail.ru
САДЫКОВА ДИНАРА ИЛЬГИЗАРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6662-3548, докт.мед.наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, врач детский кардиолог, главный внештатный специалист детский кардиолог МЗ РФ в ПФО и РТ, e-mail: sadykovadi@mail.ru

Реферат. Введение. Повышенный уровень триглицеридов связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение концентрации триглицеридов указывает на повышенный уровень атерогенных липопротеинов, таких как липопротеины очень низкой плотности, остатки липопротеинов очень низкой плотности и остатки хиломикрон. Липопротеины, богатые триглицеридами повышают образование пенистых клеток, что является одной из ключевых стадий патогенеза атеросклероза. **Цель.** Провести анализ результатов современных исследований о повышенном уровне триглицеридов и сердечно-сосудистых заболеваний. **Материалы и методы исследования.** Проведен обзор медицинской литературы и актуальных исследований за период с 1965 по 2022 год, опубликованных в базах данных eLibrary, Google Scholar, PubMed, посвященный анализу гипертриглицеридемии и ее влиянию на атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, по ключевым словам: «гипертриглицеридемия», «сердечно-сосудистые заболевания», «атеросклероз». **Результаты и их обсуждение.** По данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации», повышенный уровень триглицеридов обнаружен у 30,2±0,52% мужчин, что достоверно выше, чем у женщин (20,1±0,34%; p<0,0001). По данным крупнейшего эпидемиологического исследования Framingham Study, уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л означает достоверно более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Проспективное исследование The Prospective Cardiovascular Munster показало, что повышение концентрации триглицеридов от 2,3 ммоль/л до 9,00 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, даже после коррекции других факторов риска. **Выводы.** Гипертриглицеридемия играет важную роль в развитии атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы, вне зависимости от ее этиологии. Своевременно назначенная эффективная гиполипидемическая терапия способна увеличить продолжительность жизни таких пациентов.

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, дислипидемия, триглицериды, гипертриглицеридемия, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз.

Для ссылки: Нуриева Л.М., Ким З.Ф., Галявич А.С., Садыкова Д. И. Гипертриглицеридемия и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.104-110. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).104-110.

HYPERTRIGLYCERIDEMIA AND ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES

NURIEVA LUIZA M., ORCID ID: 0000-0002-1762-9492; cardiologist of the cardiology department No. 1 of City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia, e-mail: nurievaluiza@list.ru
KIM ZULFIYA F., ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; C. Med. Sci., Deputy Head physician on medical affairs of City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia; Chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan; associate professor of the Department of internal medicine No 2 of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: profz@yandex.ru
GALYVICH ALBERT S., ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; Chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Volga Federal District, e-mail: agalyavich@mail.ru
SADYKOVA DINARA I., ORCID ID: 0000-0002-6662-3548, D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of hospital pediatrics of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; pediatric cardiologist; chief freelance pediatric specialist cardiologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Volga Federal District and RT, e-mail: sadykovadi@mail.ru

Abstract. Introduction. Elevated triglyceride levels are associated with an increased risk of cardiovascular disease. An increase in the concentration of triglycerides indicates an elevated level of atherogenic lipoproteins, such as very low density lipoproteins, very low density lipoproteins residues and chylomicron residues. Lipoproteins rich in triglycerides increase the formation of foam cells, which is one of the key stages of the pathogenesis of atherosclerosis. **Aim.** To analyze the results of modern studies on elevated triglycerides and cardiovascular diseases. **Material and methods.** A review of medical literature and current research for the period from 1965 to 2022, published in the databases eLibrary, Google Scholar, PubMed, devoted to the analysis of hypertriglyceridemia and its effect on atherosclerotic cardiovascular diseases by the keywords «hypertriglyceridemia», «cardiovascular diseases», «atherosclerosis». **Results and discussion.** According to the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation study, an elevated level of triglyceride was found in 30.2±0.52% of men in the entire sample,

which is significantly higher than in women ($20.1 \pm 0.34\%$; $p < 0.0001$). According to the largest epidemiological study (Framingham Study), a TG level of more than 1.7 mmol/l means a significantly higher risk of developing cardiovascular complications. A prospective study by The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) showed that an increase in the concentration of triglycerides from 2.3 mmol/l to 9.00 mmol/l increases the risk of cardiovascular diseases, even after correction of other risk factors. **Conclusion.** Triglycerides play an important role in the development of atherosclerotic diseases of the cardiovascular system, regardless of the etiology of hypertriglyceridemia. And effective lipid-lowering therapy prescribed in time can increase the life expectancy of such patients.

Key words: lipid metabolism disorders, dyslipidemia, triglycerides, hypertriglyceridemia, cardiovascular diseases, atherosclerosis.

For reference: Nurieva LM, Kim ZF, Galyvich AS, Sadykova DI. Hypertriglyceridemia and atherosclerotic cardiovascular diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 104-110. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).104-110.

Введение. Дислипидемии – нарушения липидного обмена с изменением уровней липопротеинов [1,2]. Липопротеины представляют собой комплексы, состоящие из белков (апопротеинов) и липидов, связь между которыми осуществляется посредством гидрофобных и электростатических взаимодействий.

Выделяют 5 основных классов липопротеинов (ЛП): хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низ-

кой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [3].

К липидам относятся: жирные кислоты (ЖК), нейтральные жиры (триглицериды), фосфолипиды (ФЛ), стероиды. В таблице 1 представлен структурный состав основных классов липопротеинов [4].

Таблица 1

Структурный состав основных классов липопротеинов [4]

Table 1

Structural composition of the main classes of lipoproteins [4]

Состав	Классы липопротеинов			
	ХМ	ЛПОНП	ЛНПН	ЛПВП
Белки	0,5 - 2	7 - 13	21 - 25	45 - 55
Триглицериды (ТГ)	84 – 87	50-60	10-12	3-7
Холестерин (ХС)	5-7	13-18	35-45	17 – 22
Фосфолипиды (ФЛ)	4-7	12-19	22-24	27 - 30

Триглицериды (ТГ), или триацилглицеролы (ТАГ), являются наиболее распространенными липидами в организме человека. Их структура схожа с фосфолипидами. ТГ могут быть синтезированы *de novo* во всех эукариотических клетках организма человека. У человека они в основном продуцируются в печени или всасываются в кишечнике при потреблении пищи, богатой этими соединениями. Больше всего триглицеридов содержится в ХМ и ЛПОНП (табл.1).

ТГ — это нейтральные жиры, состоящие из сложных эфиров и жирных кислот. Образование триглицеридных соединений происходит при взаимодействии кислот и спиртов в результате реакции образования сложных эфиров. ТГ содержат три гидроксильные группы глицерина [5].

Повышение уровня триглицеридов крови называется гипертриглицеридемией (ГТГ). Согласно консенсусу American College of Cardiology, выделяют следующие уровни повышения уровня триглицеридов [6]:

- от легкой до умеренной степени, если уровень ТГ натощак ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л) или после приема пищи находится в диапазоне 175—500 мг/дл (1,97-5,65 ммоль/л);
- тяжелой степени, если уровень ТГ ≥ 500 мг/дл ($\geq 5,65$ ммоль/л);

- крайне тяжелой степени при уровне ТГ ≥ 1000 мг/дл ($\geq 11,3$ ммоль/л).

В соответствии с консенсусом Европейского общества атеросклероза (EAS), уровень ТГ >10 ммоль/л определяется как тяжелая ГТГ [1].

Европейское общество эндокринологов также выделяет ГТГ очень выраженной степени, при которой уровень ТГ составляет ≥ 2000 мг/дл ($\geq 22,4$ ммоль/л) [7].

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что повышенный уровень ТГ, связан с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, вне зависимости от причин повышения [8, 9, 10, 11]. Хотя ТГ сами по себе не являются атерогенными, но увеличение их концентраций указывает на повышенный уровень атерогенных липопротеинов, к которым относятся ЛПОНП, остатки ЛПОНП и остатки ХМ [12]. Липопротеины, богатые ТГ повышают образование пенных клеток, что является одной из ключевых стадий патогенеза атеросклероза [13].

Цель. Провести анализ результатов современных исследований о повышенном уровне триглицеридов и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материалы и методы исследования. Проведен обзор медицинской литературы и актуальных исследований за период с 1965 по 2022 год, опубликованных в базах данных eLibrary, Google Scholar,

PubMed, посвященный анализу гипертриглицеридемии и ее влиянию на атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, по ключевым словам: «гипертриглицеридемия», «сердечно-сосудистые заболевания», «атеросклероз».

Результаты и их обсуждение: В 2015 году в России было проведено исследование PROMETHEUS (Prevalence Of Mixed dyslipidemia and severe hyperTriglyceridemia in the Russian population, «Распространенность смешанной дислипидемии и тяжелой формы триглицеридемии в российской

популяции»), по данным которого гипертриглицеридемия (ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) выявлена почти у трети населения страны (29,2%). Смешанная дислипидемия с уровнями ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ОХС $\geq 5,2$ ммоль/л и ХС-ЛПНП $\geq 3,4$ ммоль/л встречалась в 19% случаев [14].

В таблице 2 представлена распространенная классификация дислипидемий (ДЛП) по Фредриксону, принятая ВОЗ, средний возраст пациентов при выявлении ДЛП и атерогенность различных ДЛП [15, 16].

Таблица 2

Характеристика нарушений липидного обмена при различных фенотипах дислипидемии [15, 16]

Table 2

Characteristics of lipid metabolism disorders in various phenotypes of dyslipidemia [15, 16]

Тип ДЛП	Синоним	Повышение уровня ЛП плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Возраст пациентов	Атерогенность
I	Семейная гиперхиломикронемия (ГХМ)	ХМ	ТГ и ХС	дебют в раннем детском возрасте	+
II a	Семейная гиперхолестеринемия (СГХС)	ЛПНП	ХС	чаще старше 20 лет	+++
II b	Семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛП)	ЛПНП, ЛПОПН	ХС и ТГ	чаще старше 20 лет	+++
III	Семейная дисбеталипопротеинемия	ЛППП	ТГ и ХС	чаще старше 30 лет	+++
IV	Семейная гипертриглицеридемия (ГТГ)	ЛПОНП	ТГ	30-35 лет	+
V	Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛПОНП	ТГ и ХС	чаще старше 20 лет	+

По этиологии ГТГ классифицируются на первичные и вторичные. Первичные ГТГ – это генетические дефекты в синтезе или метаболизме ТГ. Повышение ТГ, ассоциированные генетическими механизмами, встречаются редко. Клинические характеристики и особенности липидного профиля, клинические проявления и распространенность при разных фенотипах гиперлипидемии с повышением уровня ТГ представлены в таблице 3 [17, 18].

К наиболее известным на сегодняшний день мутациям в генах, ответственных за повышение уровня ГТГ являются: дефицит липопротеинлипазы (LPL), мутации аполипопротеина С2 (APOC2), фактора созревания липазы 1 (LMF1), аполипопротеина А5 (APOA5), липопротеинсвязывающего белка 1 (GPIHBP1), аполипопротеина Е (APOE).

1) LPL – белок, расположенный на поверхности эндотелия, который катализирует гидролиз фосфолипидов, гидролизует ТГ. Мутация в гене LPL приводит к накоплению богатыми ТГ липопротеинов. Преимущественно ХМ [19, 20].

Встречается при типах ДЛП 1 и 2б.

2) APOC2 – белок, являющийся ко – фактором и активатором LPL. Дефект в гене приводит к накоплению ТГ [21, 22]. Встречается при ГЛП 1 типа.

3) LMF1 – связанный с мембраной белок, расположенный в эндоплазматической сети, является необходимым компонентом для созревания липопротеинлипазы, печеночной и эндотелиальной липаз. Мутации приводят к нарушениям активации LPL и метаболизма липидов [23]. Встречается при ГЛП 1 типа.

4) APOA5 – белок, являющийся регулятором гидролиза ТГ, стимулятором функции APOC2 и LPL, а также ингибитором продукции ТГ и ЛПОНП в печени [24, 25]. Встречается при ГЛП 1 и 5 типов.

5) GPIHBP1 – белок капиллярных эндотелиальных клеток, который регулирует трансэндотелиальный транспорт LPL, взаимодействуя с ХМ, участвуя в их липолизе [26, 27]. Встречается при ГЛП 1 типа.

6) APOE – белок, являющийся основой для связывания ЛПНП – рецептора и липидов. В патогенезе ГТГ участвует наличие аллеля APOE2 [28, 29]. Встречается при ГЛП 3 типа.

Генетические факторы ГТГ, распространенность гомозиготных форм, функция продукции гена и возраст проявления заболевания описаны в таблице 4 [30].

Согласно зарубежному исследованию Lewis GF et al примерно у 25 % населения уровень ТГ менее 1,0 ммоль/л, у 50% уровень ТГ от 1,0 до 2,0

Клинические характеристики и особенности липидного профиля при разных фенотипах ГЛП, сопровождающихся ГТГ [17, 18]

Clinical characteristics and features of the lipid profile in different phenotypes of HLP accompanied by HTG [17, 18]

Название	Основные липопротеидные аномалии	Липидный профиль	Клинические проявления	Распространенность
Семейная гиперхиломикронемия ГЛП (типа I)	Высокое содержание ХМ	↑↑↑ ТГ ↑ ХС	Эруптивные ксантомы, липемия сетчатки, преходящие боли в эпигастрии, гепатоспленомегалия, панкреатит, фокальные неврологические симптомы	1 / 1 000 000
Комбинированная ГЛП (тип IIb)	Увеличение содержания ЛПОНП и ЛПНП	↑↑ ТГ ↑↑ ХС	Ксантоматоз и ксантелазмы встречаются редко	1 / 40
Болезнь «широких» β ГЛП (тип III)	-	↑↑ ТГ ↑↑ ХС	Туберозные и плоские ксантомы. Повышение концентрации атерогенных ЛППП, создают условия для повышения риска ИБС	1 / 10 000
Первичная ГТГ (тип IV)	-	↑↑ ТГ ↑ ХС	Связь с риском ИБС, ожирением, СД 2 типа, гипертонией, гиперурикемией, резистентность к инсулину	1 / 20
Первичная смешанная гиперлипидемия (тип V)	-	↑↑↑ ТГ ↑↑↑ ХС	Такие же клинические проявления, как и при типе 1, однако развиваются у взрослых. Часто провоцируется вторичными заболеваниями, средовыми факторами	1 / 600

Примечание: ↑ - повышен; ↑↑ - резко повышен; ↓ - понижен; () – редко и в незначительной степени

Генетические факторы гипертриглицеридемии [30]

Genetic factors of hypertriglyceridemia [30]

Ген	Распространенность гомозигот	Функции продукции гена	Возраст проявления
LPL	1 : 1 000 000	Гидролиз ТГ, периферическое поглощение секвестрантов желчных кислот	Младенческий или детский
APOC2	20 семей	Обязательный ко-фактор липопротеинлипазы (ЛПЛ)	Детский или юношеский
LMF1	2 семьи	Молекулярный шаперон, необходимый для правильного связывания и/или экспрессии ЛПЛ	Взрослый
APOA5	5 семей	Усилитель активности ЛПЛ	Взрослый
GRINBP1	15 семей	Якоря ЛПЛ на капиллярный эндотелий. Стабилизирует связывание хиломикрон с ЛПЛ, поддерживает липолиз	Младенческий или детский

ммоль/л, а еще у 25% фенотип ГТГ представлен уровнями ТГ от 2,0 до 10,0 ммоль/л, обусловленный полигенными вариантами, которые взаимодействуют комплексно или по отдельности и формируют предрасположенность к высоким ТГ. Около 0,1% имеют мутации в генах LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GRINBP1, GPD1, которые способны приводить к очень высоким концентрациям ТГ [31].

Вторичные ГТГ составляют основную часть случаев выявления высокого содержания ТГ. Различные заболевания либо состояния, а также прием некоторых лекарственных препаратов могут вызвать вторичную ГТГ или усугубить имеющуюся первичную форму [32]. Вторичные причины, повышающие уровни ТГ, описаны в таблицах 5 и 6 [33].

По данным исследования Эссе-РФ повышенный уровень ТГ выявлен у 30,2±0,52% мужчин всей выборки, что достоверно выше, чем у женщин (20,1±0,34%; p < 0,0001). Было определено, что распространенность высокого уровня ТГ коррелирует с возрастом, особенно это характерно для женщин: 8,8±0,59% в младшей возрастной группе (25-34

года) и 34,4±0,71% среди женщин в возрасте 55-64 лет (p < 0,0001). В то же время, частота гипертриглицеридемии достоверно выше у мужчин с низким уровнем благосостояния по сравнению с мужчинами с высоким уровнем материального благополучия (30,9±0,66% против 23,8±3,41%; p < 0,05). У жителей села распространенность ГТГ незначительно, но достоверно выше, чем у горожан (p < 0,05 для всех случаев) [34].

По результатам крупнейшего эпидемиологического исследования (Framingham Study), уровень ТГ более 1,7 ммоль/л определяет достоверно более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [35]. При достижении целевого уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л риск ССО у пациентов с ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л на 64% выше, чем пациентов с ХС-ЛПВП ≥ 1,4 ммоль/л [36]. Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ХС-ЛПВП синергично повышают риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уже достигнутым целевым уровнем ХС-ЛПНП [37]. Было показано, что у лиц с ТГ > 2,3 ммоль/л и в то же время ХС-ЛПВП < 0,8

**Заболевания, вызывающие вторичную дислиппротеинемию,
сопровождаящуюся гипертриглицеридемией [33]**

Table 5

**Diseases causing secondary dyslipoproteinemia accompanied
by hypertriglyceridemia [33]**

Заболевание	Повышенные липопротеины	Фенотип ДЛП	Триглицериды	Холестерин
Гипотиреоз	ЛПНП, ЛППП + ЛПОНП (+ ХМ)	2а, 2б, (4)	N, ↑, (↑↑)	↑
Синдром Кушинга	ЛПНП; ЛПНП + ЛПОНП	2а, 2б, 4	↑	↑
Акромегалия	ЛПНП + ЛПОНП + ЛПВП	4	↑	↑
Сахарный диабет 1 типа	ЛПНП + ЛПОНП (+ ХМ)	2б, 4, (5)	↑, (↑↑)	↑
Сахарный диабет 2 типа	ЛПОНП + ХМ	4, 5	↑, ↑↑	↑
Хроническая почечная недостаточность. Гемодиализ.	ЛПОНП; ЛППП	4, (3)	↑, ↑↑	N, (↑)
Нефротический синдром	ЛПНП (+ ЛПОНП)	2а, (2б)	(↑)	↑↑
Постоянный перитонеальный диализ	ЛПНП + ЛПОНП	2б, 4	↑↑	↑↑
Поражение паренхимы печени	ЛПОНП	4	↑	(↑)
Моноклональные гаммапатии	ЛПНП, ЛПОНП (+ ХМ)	2а, 2б, 3, 4, 5	↑, ↑↑	N, ↑↑
Системная красная волчанка	ХМ (+ ЛППП)	1, 3	↑, ↑↑	N, ↑
Гликогеноз типа I	ЛПОНП (+ ХМ)	4, (5)	↑, ↑↑	↑
СПИД	ЛПОНП	4	↑	N, (↓)
Ожирение	ЛПОНП + ЛПНП	2б, 4	↑	↑

Таблица 6

**Вторичные повышения триглицеридов, вызванные медикаментами,
гормонами, алкоголем [33]**

Table 6

**Secondary triglyceride increases caused by medications,
hormones, alcohol [33]**

Причина	Повышенные липопротеины	Фенотип	Триглицериды	Холестерин
ГКС	ЛПОНП + ЛПВП + ЛПНП	4, 2б	↑	↑
Тиазидные диуретики	ЛПОНП (+ ЛПНП)	4, 2б	↑	(↑)
Фуросемид	ЛПОНП + ЛПНП	4, 2б	↑	(↑)
β - адреноблокаторы (неселективные)	ЛПОНП (+ ЛПНП)	4, (2б)	↑ (↑↑)	N, (↑)
β - адреноблокаторы (селективные)	ЛПОНП	4	↑	N
Эстрогены и комбинация эстрогена и гестагена	ЛПОНП (+ХМ)	4, (5)	↑ (↑↑)	↓, N, (↑)
Алкоголь	ЛПОНП (+ ХМ)	4, 5	↑ (↑↑)	N, (↑)

ммоль/л риск ССО возрастает в 10 раз, по сравнению с людьми с нормальными значениями ТГ и ХС-ЛПВП [38, 39].

По наблюдениям проспективного исследования The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) было обнаружено увеличение риска сердечно-сосудистых событий при повышении ТГ от 2,3 ммоль/л до 9,00 ммоль/л после коррекции иных предикторов ССЗ [35, 40]. По данным метаанализа результатов в течение 10 лет выявлено, что увеличение концентрации ТГ на 1 ммоль/л ассоциируется с увеличением новых случаев ИБС на 32% у мужчин и на 76% – у женщин [41].

Согласно руководству Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий 2019 г., риск развития панкреатита повышается при концентрации ТГ > 5 ммоль/л (440 мг/дл) и коррелирует с их дальнейшим повышением в плазме [1]. Частота рецидивов острого панкреатита и степень их тя-

жести напрямую взаимосвязаны с уровнем ТГ [42, 43]. В ретроспективном исследовании Lloret Linares С., et al. частота развития острых форм панкреатитов, среди пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (ТГ >1 000 мг/дл, или >11 ммоль/л), составила 20% [44].

Выводы: Гипертриглицеридемия играет важную роль в развитии атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы, вне зависимости от ее этиологии. Обнаружение повышенных уровней триглицеридов и генетических мутаций, ассоциированных с повышением триглицеридов, дает возможность предположить форму, тяжесть и прогноз заболевания. Своевременно назначенная эффективная гиполипидемическая терапия способна предотвратить возможные осложнения гипертриглицеридемии и увеличить качество и продолжительность жизни пациентов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут пол-

ную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, и др. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // Российский кардиологический журнал. – 2020. – No25(5). – С.3826. [Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 Rekomendacii ESC/EAS po lecheniyu dislipidemij: modifikaciya lipidov dlya snizheniya serdechno-sosudistogo riska [2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2020;25(5):3826. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826
2. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – No1(38). – С.7-42. [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii, VII peresmotr [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision]. Ateroskleroz i dislipidemii [The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias]. Moscow, 2020; 2020.1(38):7-42. (In Russ.)]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
3. Галлер Г., Ганефельд М., Яросс В. Нарушения липидного обмена. Диагностика. Клиника. Терапия. пер. с нем. // Москва: Медицина. - 1979. - 335 с. [Haller G., Ganefeld M., Yaross V. Narusheniya lipidnogo obmena. Diagnostika. Klinika. Terapiya. [Violation of lipid metabolism. Diagnostics. Clinic. Therapy]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine] 1979; P.335.]
4. Климов Н.А., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз // Санкт-Петербург: Питер. - 1995. С. 89-199. [Klimov NA, Nikulcheva NG. Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz [Lipids, lipoproteins and atherosclerosis]. St. Petersburg : Peter [Sankt-Peterburg: Piter]. 1995; p. 89-199 (In Russ.)].
5. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин: монография // Москва: ИНФРА-М. - 2016. 197 с. [Titov VN, Rozhkova TA, Amelyushkina VA. Fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, hyperglycemia and insulin: monograph [Zhirnye kisloty, trigliceridy, gipertrigliceridemiya, giperglikemiya i insulin: monografiya]. Moskva: INFRA-M. [Moscow: INFRA-M]. 2016;197 p. (In Russ.)].
6. Salim S. Virani, Pamela B. Morris, Anandita Agarwala, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2021;Jul 28. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.011
7. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(9): 2969-89. DOI: 10.1210/jc.2011-3213
8. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. Circ Res. 2016 Feb 19;118(4):547-63. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
9. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. Nutrients. 2013 Mar 22;5(3):981-1001 DOI: 10.3390/nu5030981
10. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Aug;2(8):655-66. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8
11. Рожкова Т. А., Амелюшкина В. А., Яровая Е. Б. и др. Клинико-лабораторное выявление фенотипических особенностей у пациентов с высокой гипертриглицеридемией // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. - No5. С. 10—16 [Rozhkova TA, Amelyushkina VA, Yarovaya EB, etc. Kliniko-laboratornoe vyavlenie fenotipicheskikh osobennostej u pacientov s vysokoj gipertrigliceridemiej [Clinical and laboratory identification of phenotypic features in patients with high hypertriglyceridemia]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika]. 2011; 5: 10-16 (In Russ.)].
12. Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. Curr Cardiol Rep. 2011 Dec;13(6):544-52. DOI: 10.1007/s11886-011-0220-3
13. Bozzetto L, Annuzzi G, Corte GD, et al. Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. Atherosclerosis. 2011 Jul;217(1):142-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.012
14. Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14: 115. DOI: 10.1186/s12933-015-0268-2
15. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, et al. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. Bull World Health Organ. 1970;43(6):891-915.
16. Fredrickson DS, Lees RS. Editorial a system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation. 1965. Vol. 31, N 3. P. 321 – 327.
17. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. Nat Rev Genet. 2009 Feb;10(2):109-21. DOI: 10.1038/nrg2481
18. Кошечкин В.А., Малышев П.П., Рожкова Т.А. Медико-генетическое консультирование при дислипидемиях: руководство для врачей // Москва: ГЭОТАР. Медиа. - 2021. – 264 с. [Koshechkin VA, Malyshev PP, Rozhkova TA. Medical and genetic counseling for dyslipidemia: a guide for doctors [Medical and genetic counseling for dyslipidemia: a guide for doctors]. Moskva: GEOTAR. Media. [Moscow: GEOTAR. Media] 2021; 264 p. (In Russ.)] DOI: 10.33029/9704-6191-4-GEN-2021-1-264
19. Wion KL, Kirchgessner TG, Lusic AJ, Schotz MC, Lawn RM. Human lipoprotein lipase complementary DNA sequence. Science. 1987 Mar 27;235(4796):1638-41. DOI: 10.1126/science.3823907

20. Brunzell JD, Miller NE, Alaupovic P, et al. Familial chylomicronemia due to a circulating inhibitor of lipoprotein lipase activity. *J Lipid Res.* 1983 Jan;24(1):12-9.
21. Cox DW, Breckenridge WC, Little JA. Inheritance of apolipoprotein C-II deficiency with hypertriglyceridemia and pancreatitis. *N Engl J Med.* 1978 Dec 28;299(26):1421-4. DOI: 10.1056/NEJM197812282992601
22. Okubo M, Toromanovic A, Ebara T, Murase T. Apolipoprotein C-II Tuzla: a novel large deletion in APOC2 caused by Alu-Alu homologous recombination in an infant with apolipoprotein C-II deficiency. *Clin Chim Acta.* 2015 Jan 1;438:148-53. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.022
23. Cefalù AB, Noto D, Arpi ML, et al. Novel LMF1 nonsense mutation in a patient with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4584-90. DOI: 10.1210/jc.2009-0594
24. Wang J, Ban MR, Kennedy BA, et al. APOA5 genetic variants are markers for classic hyperlipoproteinemia phenotypes and hypertriglyceridemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008 Nov;5(11):730-7. DOI: 10.1038/npcardio1326
25. Calandra S, Priore Oliva C, Tarugi P, Bertolini S. APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. *Curr Opin Lipidol.* 2006 Apr;17(2):122-7. DOI: 10.1097/01.mol.0000217892.00618.54
26. Miyashita K, Lutz J, Hudgins LC, et al. Chylomicronemia from GPIIIBP1 autoantibodies. *J Lipid Res.* 2020 Nov;61(11):1365-1376. DOI: 10.1194/jlr.R120001116.
27. Fong LG, Young SG, Beigneux AP, et al. GPIIIBP1 and Plasma Triglyceride Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2016 Jul;27(7):455-469. DOI: 10.1016/j.tem.2016.04.013
28. Stuyt PM, Demacker PN, van 't Laar A. Serum lipids, lipoproteins and apolipoprotein E phenotypes in relatives of patients with type III hyperlipoproteinaemia. *Eur J Clin Invest.* 1984 Jun;14(3):219-26. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1984.tb01127.x.
29. Marais AD. Apolipoprotein E and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 23, 34 (2021). DOI: 10.1007/s11883-021-00933-4
30. Rahalkar AR, Hegele RA. Monogenic pediatric dyslipidemias: classification, genetics and clinical spectrum. *Mol Genet Metab.* 2008 Mar;93(3):282-94. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.10.007
31. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev.* 2015 Feb;36(1):131-47. DOI: 10.1210/er.2014-1062
32. Viñals C, Zambón D, Yago G, et al. Secondary hypertriglyceridemia. *Clin Investig Arterioscler.* 2021 May;33 Suppl 2:29-36. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.arteri.2021.02.006
33. Шляхто Е. В. Кардиология: национальное руководство, 2-е издание // Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2019. - Глава 15. – С. 411. [Shlyakhto EV. *Kardiologiya: nacional'noe rukovodstvo, 2-e izdanie* [Cardiology: national guidelines, 2nd edition]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2019;chapter 15,p.411 (In Russ.)].
34. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Профилактическая Медицина. – 2016. – No 19(1) – С.15-23. [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. *Analiz rasprostranennosti pokazatelej, harakterizuyushchih aterogennost' spektra lipoproteinov, u zhitel'ej Rossijskoj Federacii (po dannym issledovaniya ESSE-RF)* [Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study)]. *Profilakticheskaya Meditsina* [Preventive Medicine]. 2016;19(1):15-23. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed201619115-23
35. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1220-5. DOI: 10.1056/NEJM199304293281702
36. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol.* 1992;70(19):3H9H. DOI: 10.1016/0002-9149(92)91083-G
37. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *The American journal of cardiology.* 2010. Vol. 106. №. 6. P. 757–763.
38. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine.* 2007. 357(13): 1301–1310. DOI: 10.1056/nejmoa064278
39. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate–statin combination therapy. *Atherosclerosis Supplements.* 2015. Vol. 19. P. 1–12.
40. Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Münster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. *Circulation.* 1997 Oct 7;96(7):2128-36. DOI: 10.1161/01.cir.96.7.2128
41. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996 Apr;3(2):213-9.
42. Guo YY, Li HX, Zhang Y, He W.H. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. *Discov Med.* 2019 Feb; 27(147): 101-109.
43. Kiss L, Fűr G, Mátrai P, et al. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis : systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 14096. DOI: 10.1038/s41598-018-32337-x
44. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008; 37: 13–2. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31816074a1

КОРРЕКЦИЯ ДЕФОРМАЦИИ ПЯТОГО ПАЛЬЦА СТОПЫ

ЛЕОНОВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3675-6355; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru

УСОЛЬЦЕВ ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4175-8403; канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: ivu38@mail.ru

КОСАРЕВА МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-0530-3409; младший научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: mary.good.mary@yandex.ru

Реферат. Введение. При анализе литературных данных по вопросам хирургического лечения статической деформации пятого пальца стопы, неудовлетворительных результатов, были определены недостатки известных методов и предложен способ коррекции варусного отклонения пятого пальца. **Цель** – представить собственное клиническое наблюдение применения предложенного способа оперативной коррекции варусного отклонения пятого пальца стопы с подробным описанием его методики. **Материал и методы.** Представлен клинический случай успешной оперативной коррекции изолированной варусной деформации пятого пальца стопы. **Результаты и их обсуждение.** У пациентки, 22 лет, по данным клинко-рентгенологического обследования была диагностирована болезненная варусная деформация пятого пальца стопы, требующая хирургической коррекции. Оперативное лечение по предложенному способу включало выполнение диафизарной остеотомии пятой плюсневой кости с формированием двух костных выступов на ее подошвенном фрагменте по точно размеченным линиям, медиальное смещение подошвенного фрагмента относительно тыльного на заданную величину, взаимозацепление фрагментов плюсневой кости и фиксацию их одним винтом. Способ позволяет максимально сместить подошвенный фрагмент, выпрямить пятый палец, восстановить конгруэнтность суставных поверхностей пятого плюснефалангового сустава, устранить боль, и жестко застабилизировать подошвенный и тыльный фрагменты между собой. Наблюдение за пациенткой составило 1 год. Результатом лечения явилось устранение варусного отклонения пятого пальца стопы. **Выводы.** Хирургическое лечение варусной деформации пятого пальца стопы по предложенному способу с использованием новых приемов, разметок и несложной оперативной техники, обеспечивает достижение положительного результата, достаточно жесткую фиксацию и успешное сращение остеотомированных фрагментов пятой плюсневой кости, купирование болевого синдрома, восстановление анатомического состояния и статодинамической функции стопы, снижение риска перелома пятой плюсневой кости и рецидива варусной деформации пятого пальца стопы.

Ключевые слова: варусная деформация пятого пальца стопы, остеотомия пятой плюсневой кости, деформация Тейлора.

Для ссылки: Леонова И.В., Усольцев М.А., Косарева С.Н. Коррекция деформации пятого пальца стопы (клиническое наблюдение) // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.111-117. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).111-117.

CORRECTION OF FIFTH TOE DEFORMITY OF THE FOOT

LEONOVA SVETLANA N., ORCID ID: 0000-0003-3675-6355; D. Med. Sci., senior researcher of Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, Russia, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyucii str., 1, e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru

USOLTSEV IVAN V., ORCID ID: 0000-0002-4175-8403; C. Med. Sci., researcher of Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, Russia, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyucii str., 1, e-mail: ivu38@mail.ru

KOSAREVA MARIYA A., ORCID ID: 0000-0003-0530-3409; junior researcher of Irkutsk Science Centre of Surgery and Traumatology, Russia, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyucii str., 1, e-mail: mary.good.mary@yandex.ru

Abstract. Introduction. The analysis of literature data on the surgical treatment of fifth toe static deformity, as well as unsatisfactory results, was carried out. The disadvantages of the known methods were identified and a method for correcting the fifth finger varus deviation was proposed. **Aim.** The purpose of this article is to present own clinical observation of the fifth toe varus deviation operative correction by a proposed method with a detailed description of its methodology. **Material and methods.** A clinical case of successful surgical correction of isolated fifth toe varus deformity of the foot is presented. **Results and discussion.** A 22-year-old patient with a painful fifth toe varus deformity, which was diagnosed by a clinical and radiological examination and requiring surgical correction. Surgical treatment, by proposed method, included performing a diaphyseal osteotomy of the fifth metatarsal bone with formation of two bone «steps» on plantar fragment along precisely marked lines, medial displacement of the plantar fragment by a predetermined distance, interlocking fragments of the metatarsal bone and fixing them with one screw. The proposed method allows to shift the plantar fragment as much as possible, straighten the fifth finger, restore the congruence of the articular surfaces of the fifth metatarsophalangeal joint, eliminate pain, and tightly stabilize the plantar and dorsal fragments. The patient was observed for 1 year. The result of the treatment was the elimination of fifth toe varus deviation. **Conclusion.** Surgical treatment of fifth toe varus deformity by using new method with special markings and simple surgical techniques, ensures the achievement of a positive result, good fixation and consolidation of osteotomized fragments of the fifth metatarsal, relief of pain, restoration of the anatomical condition and statodynamic function of the foot, reducing the risk of fracture of the fifth metatarsal and recurrence of varus deformity the fifth toe.

Keywords: fifth toe varus deformity of the foot, osteotomy of the fifth metatarsal, Tailor's Bunion

For reference: Leonova SN, Usoltsev IV, Kosareva MA. Correction of fifth toe deformity of the foot. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 111-117. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).111-117.

Введение. Одним из видов статических деформаций переднего отдела стопы является варусная деформация пятого пальца (деформация портного, tailor's bunion, деформация тейлора), которая может встречаться изолированно, или в сочетании с деформацией первого пальца и других пальцев стопы. Данное заболевание в 3-10 раз чаще возникает у женщин, чем у мужчин [1]. Важными факторами, способствующими развитию деформации пятого пальца, являются: структурные аномалии костей в виде увеличенной головки пятой плюсневой кости и латерального изгиба пятой плюсневой кости; медиальное отклонение пальца стопы и ротация плюсневой кости, ретракция сухожилия приводящей мышцы, а так же ношение тесной узкой обуви [2,3]. При развитии деформации тейлора происходит отклонение пятой плюсневой кости кнаружи с образованием выпячивания ее головки и соответственно варусное отклонение пятого пальца в плюснефаланговом суставе [4]. Несмотря на то, что данный вид деформации встречается значительно реже деформации первого пальца стопы, пациенты испытывают не меньшие страдания, связанные с косметическим дефектом, наличием гиперемии и гиперкератоза на боковой и/или подошвенной поверхности, [5] болью в области головки пятой плюсневой кости и плюснефалангового сустава, усиливающуюся при ходьбе, при ношении обуви [6]. Все это обуславливает необходимость проведения лечебных мероприятий.

Лечение данного вида деформации, может быть, как консервативным, так и оперативным [7]. Известно более 30 методик хирургической коррекции деформации тейлора, среди которых наиболее часто используют «шевронную» остеотомию Austin, остеотомию scarf на пятой плюсневой кости, то есть, те остеотомии, которые выполняются для устранения hallux valgus [8, 9-16,17-21].

Тем не менее, процент неудовлетворительных результатов оперативного лечения остается высоким и может достигать 22% [22]. Имеются данные о том, что количество случаев сохраняющегося варусного отклонения пятого пальца стопы в плюснефаланговом суставе после хирургического лечения деформации тейлора составляет 18 % [23].

Автор связывает это с неправильным выбором метода коррекции или с погрешностями в технике операции. На наш взгляд, неудовлетворительные результаты лечения деформации пятого пальца стопы во многом обусловлены малыми размерами пятой плюсневой кости и недостатками используемых остеотомий. В методиках проведения известных остеотомий не предусмотрено выполнение дополнительных запилов по точно намеченным линиям, которые позволяют максимально медиализировать головку пятой плюсневой кости, произвести стабильную коррекцию варусного отклонения пятого пальца, укрепить фиксацию костных фраг-

ментов, избежать рецидивов. При латеральной деформации суставной поверхности головки пятой плюсневой кости и её дистального отдела, итогом выполнения известных остеотомий может стать нарушение конгруэнтности в пятом плюснефаланговом суставе, разрушение суставного хряща, развитие деформирующего артроза и контрактуры пятого плюснефалангового сустава.

Учитывая недостатки известных остеотомий, для снижения риска развития возможных неудач нами был предложен способ коррекции варусного отклонения пятого пальца стопы (заявка на изобретение № 2022119808, приоритет от 18.07.2022).

Цель исследования – представить собственное клиническое наблюдение применения предложенного способа оперативной коррекции варусного отклонения пятого пальца стопы с подробным описанием его методики.

Материал и методы. Представлен клинический случай успешной оперативной коррекции изолированной варусной деформации пятого пальца стопы. Пациентка подписала информированное согласие на его публикацию.

Результаты и их обсуждение. Пациентка И., 22 лет, обратилась к нам с жалобами на деформацию пятого пальца правой стопы, боль в области головки пятой плюсневой кости и пятого плюснефалангового сустава, усиливающуюся при ходьбе босиком и в обуви. Деформация и боль усилились в последние два года.

Клинически у пациентки имелась расплывчатость переднего отдела правой стопы, сглаженность продольных сводов стопы. Определялось варусное отклонение пятого пальца в плюснефаланговом суставе, деформация в виде выпячивания в области головки пятой плюсневой кости, болезненность (рисунок 1).



Рис. 1. Фотоснимок пациентки И. (правая стопа до операции)
Fig. 1. The appearance of patient I.'s (right foot before surgery)

Выполнена рентгенография правой стопы в натуральную величину. На рентгенограмме в прямой

проекции отклонение пятого пальца кнутри и отклонение пятой плюсневой кости кнаружи. Угол между осью пятой плюсневой кости и осью проксимальной фаланги пятого пальца равен 35 градусам, четвертый межплюсневый угол (между осями четвертой и пятой плюсневой кости) увеличен до 15 градусов (рисунок 2).



Рис.2. Рентген-снимок пациентки И.
(правая стопа в прямой проекции, до операции)
Fig.2. Radiograph of patient I.'s (right foot before surgery)

Данный вид деформации относится ко II типу по классификации Couhlin [18,22,24], при котором возможно добиться коррекции выполнением дистальной остеотомии пятой плюсневой кости, являющейся наиболее безопасной и приводящей к меньшему числу осложнений [25].

После клинико-рентгенологического обследования пациентка была госпитализирована в стационар на оперативное лечение с диагнозом: Поперечная распластанность переднего отдела правой стопы, деформация тейлора, болевой синдром. При оперативном лечении был использован предложенный нами новый способ коррекции деформации пятого пальца, который включал выполнение разреза мягких тканей по наружной поверхности стопы в зоне деформации длиной 4 см, обнаружение дистальной части пятой плюсневой кости, резекция латерального оссификата головки плюсневой кости. Далее было оценено состояние хрящевого покрова и нанесена условная разметка, которая соответствовала линии, соединяющей крайние латеральную и медиальную точки суставного хряща (1). Выделена дистальная часть пятой плюсневой кости и произведена разметка будущей остеотомии (рисунок 3 а).

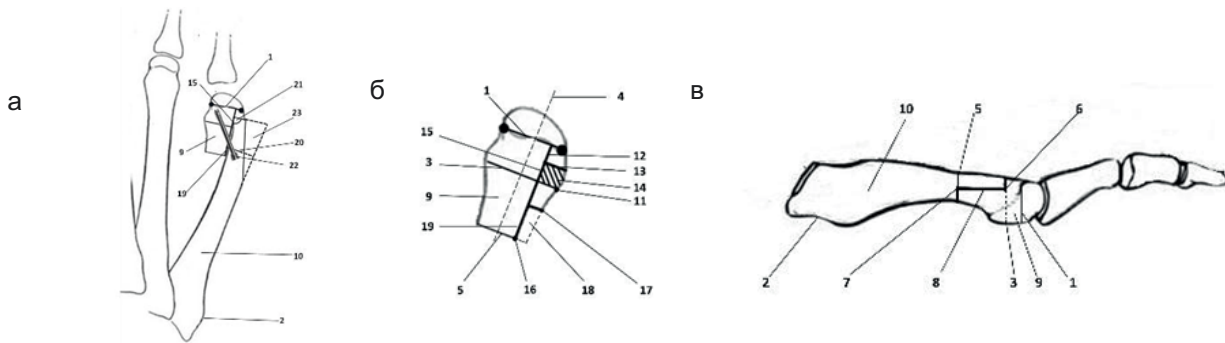


Рис.3. Схема разметки точек и линий на плюсневой кости и соединения ее фрагментов:
а – схема разметки линий остеотомии на латеральной поверхности пятой плюсневой кости,
б – схема разметки линий на подошвенном фрагменте пятой плюсневой кости для формирования костных выступов,
в – схема соединения сформированных подошвенного и тыльного фрагментов пятой плюсневой кости и фиксации их винтом.

- 1 – суставная линия, соединяющая крайние точки суставного хряща,
- 2 – V плюсневая кость,
- 3 – линия дистального поперечного распила V плюсневой кости,
- 4 – ось дистальной трети пятой плюсневой кости,
- 5 – линия проксимального поперечного распила пятой плюсневой кости,
- 6 – точка на линии поперечного дистального распила,
- 7 – точка на середине линии поперечного проксимального распила,
- 8 – линия, соединяющая точки 6 и 7, для выполнения продольной остеотомии пятой плюсневой кости,
- 9, 10 – фрагменты, полученные после продольной остеотомии, дистального и проксимального распилов пятой плюсневой кости (9 – подошвенный фрагмент, 10 – тыльный фрагмент).
- 11 – крайняя латеральная точка на линии поперечного дистального распила 3,
- 12 – перпендикуляр от суставной линии 1 до проксимального края подошвенного фрагмента 9,
- 13 – линия, проведенная от линии перпендикуляра 12 до латерального края подошвенного фрагмента,
- 14 – фрагмент, полученный при разметке в дистальной части пятой плюсневой кости,
- 15 – первый костный выступ,
- 16 – конечная проксимальная точка перпендикуляра 12,
- 17 – линия параллельная суставной линии 1 проведенная до латерального края подошвенного фрагмента 9,
- 18 – фрагмент, полученный при разметке в проксимальной части пятой плюсневой кости,
- 19 – второй костный выступ,
- 20 – проксимальный медиальный выступ тыльного фрагмента 10,
- 21 – дистальный медиальный угол тыльного фрагмента 10,
- 22 – канюлированный винт,
- 23 – выступающая дистальная часть тыльного фрагмента 10.

Fig.3. Diagram of marking points and lines on the metatarsal bone and connecting its fragments:

- a – diagram of marking osteotomy lines on the lateral surface of the fifth metatarsal bone,
- b – diagram of marking lines on the plantar fragment of the fifth metatarsal bone to form bone protrusions,
- c – diagram of connecting the formed plantar and back fragments of the fifth metatarsal bone and fixing them with a screw.
- 1 – the articular line connecting the lateral and medial extreme points of articular cartilage,
- 2 – the fifth metatarsal bone,
- 3 – the line of the distal transverse cut of the fifth metatarsal bone,
- 4 – the axis of the distal third of the fifth metatarsal bone,
- 5 – the line of the proximal transverse cut of the fifth metatarsal bone,
- 6 – the point on the line of the transverse distal cut,
- 7 – the point in the middle of the transverse proximal saw line,
- 8 is the line connecting points 6 and 7 to perform a longitudinal osteotomy of the fifth metatarsal bone,
- 9, 10 – fragments obtained after longitudinal osteotomy, distal and proximal cuts of the fifth metatarsal bone (9 – plantar fragment, 10 – dorsal fragment).
- 11 – extreme lateral point on the line of transverse distal cut 3,
- 12 – perpendicular from the articular line 1 to the proximal edge of the plantar fragment 9,
- 13 – line, drawn from the perpendicular line 12 to the lateral edge of the plantar fragment,
- 14 – is a fragment obtained by marking in the distal part of the fifth metatarsal,
- 15 – is the first bone protrusion,
- 16 – is the extreme proximal point of the perpendicular 12,
- 17 – is a line parallel to the articular line 1 drawn to the lateral edge of the plantar fragment 9,
- 18 – is a fragment obtained by marking in the proximal part of the fifth metatarsal,
- 19 – the second bone protrusion,
- 20 – proximal medial protrusion of the rear fragment 10,
- 21 – distal medial angle of the rear fragment 10,
- 22 – cannulated screw,
- 23 – the protruding distal part of the posterior fragment 10.

Отступив от края суставного хряща головки пятой плюсневой кости 5 мм, проведена линия (3) перпендикулярно к оси (4) дистальной трети пятой плюсневой кости, и линия (5), параллельная линии дистального поперечного распила. Выполнение при остеотомии плюсневой кости дистального и проксимального поперечных распилов перпендикулярно к оси дистальной трети пятой плюсневой кости позволяет удлинить пятую плюсневую кость до необходимых размеров, чтобы скомпенсировать ее дальнейшее укорочение от формирования костных выступов на подошвенном фрагменте, сохранив длину исходно короткой плюсневой кости. Продлевают полученные линии на латеральную поверхность пятой плюсневой кости, на которой отмечают линию для выполнения продольной остеотомии между точкой (6) на линии дистального поперечного распила, отступив от тыльной поверхности пятой плюсневой кости 2 мм, и точкой (7) на середине линии проксимального поперечного распила. Проведенная таким образом линия позволяет выполнить продольную остеотомию таким образом, что при смещении подошвенного фрагмента относительно тыльного фрагмента головка пятой плюсневой кости займет оптимальное по высоте положение, способствующее купированию болевого синдрома. При помощи медицинской пилы последовательно были выполнены продольная остеотомия и дистальный и проксимальный поперечные распилы с формированием двух фрагментов (подошвенного (9) и тыльного (10)). Затем, фрагменты плюсневой кости при помощи распатора разведены, подошвенный фрагмент выведен в рану.

Далее, на дистальном фрагменте от крайней латеральной точки (11) линии поперечного дистального распила отмерили 3 мм и провели перпендикуляр (12) к суставной линии (1), продлевая его

до проксимального края подошвенного фрагмента (рисунок 3 б). По линии этого перпендикуляра отмерили 3 мм в дистальном направлении от поперечного дистального распила и провели линию (13) до наружного края подошвенного фрагмента пятой плюсневой кости, параллельно суставной линии. Фрагмент (14), который был получен при разметке в дистальной части пятой плюсневой кости выпилили, образуя первый костный выступ (15). Выпиливание с образованием первого костного выступа в дистальной части подошвенного фрагмента V плюсневой кости необходимо для максимального смещения в медиальную сторону подошвенного фрагмента пятой плюсневой кости относительно тыльного фрагмента, выпрямления пятого пальца стопы, восстановления конгруэнтности суставных поверхностей пятого плюснефалангового сустава, устранения боли, и стабилизации подошвенного и тыльного фрагментов между собой.

От крайней проксимальной точки (16) перпендикуляра в дистальном направлении отмерили 5 мм и провели линию (17) параллельно суставной линии до латерального края подошвенного фрагмента пятой плюсневой кости. Фрагмент (18), который получили при разметке в проксимальной части пятой плюсневой кости полностью выпилили с образованием второго костного выступа (19). Формирование второго костного выступа в проксимальной части подошвенного фрагмента пятой плюсневой кости позволяет выполнить максимальное боковое смещение как дистальной, так и проксимальной части подошвенного фрагмента пятой плюсневой кости, и усилить прочность взаимозацепления подошвенного и тыльного фрагментов пятой плюсневой кости.

После этого, сформированный второй костный выступ подошвенного фрагмента завели за проксимальный медиальный выступ (20) тыльного фраг-

мента пятой плюсневой кости, а сформированный первый костный выступ завели за дистальный медиальный угол (21) тыльного фрагмента пятой плюсневой кости (рисунок 3 в). Фрагменты пятой плюсневой кости были плотно прижаты между собой до полного контакта и фиксированы одним канюлированным винтом в дистальной части. Выступающая дистальная часть тыльного фрагмента удалена.

После обильного промывания раны растворами антисептиков, послойно наложены швы (рисунок 4).



Рис.4. Фотоснимок пациентки И.
(правая стопа, сразу после операции)
Fig.4. The appearance of patient I.'s
(right foot immediately after surgery)

В результате операции была достигнута коррекция варусного отклонения пятого пальца правой стопы (рисунок 5).



Рис.5. Рентген-снимок пациентки И.
(правая стопа в прямой проекции, сразу после операции)
Fig.5. Radiograph of patient I.'s
(right foot immediately after surgery)

Послеоперационный период протекал благоприятно, на третьи сутки пациентка с рекомендациями выписана на амбулаторное лечение. Фиксация оперированной стопы разгружающим ортопедическим ботинком в течение 4-х недель.

При осмотре через 12 месяцев с момента операции пациентка удовлетворена результатом лечения. Жалоб не предъявляет. Болевой синдром и деформация в проекции пятого пальца правой стопы от-

сутствуют, движения в суставах переднего отдела стопы безболезненны, в полном объеме. (рисунок 6).



Рис.6. Фотоснимок пациентки И.
(правая стопа, 1 год после операции)
Fig.6. The appearance of patient I.'s
(right foot in 1 year after surgery)

На контрольной рентгенографии оперированной стопы отмечено отсутствие рецидива варусной деформации V пальца правой стопы. Достигнута удовлетворительная консолидация костных фрагментов пятой плюсневой кости. Суставные поверхности пятого плюснефалангового сустава конгруэнтны. Угол отклонения пятого пальца составил 4 градуса, четвертый межплюсневый угол в пределах нормальных значений, равен 6 градусам (рисунок 7).



Рис.7. Рентген-снимок пациентки И.
(правая стопа в прямой проекции, 1 год после операции)
Fig.7. radiograph of patient I.'s
(right foot 1 year after surgery)

Пациентка довольна анатомо-функциональным результатом проведенной операции.

Достижение коррекции варусной деформации пятого пальца стопы при использовании предложенного способа стало возможным благодаря применению обоснованных для данного вида деформации приемов и разметок.

Выводы. Применение предложенного способа оперативной коррекции варусного отклонения пятого пальца стопы позволяет максимально уstra-

нить болезненную деформацию пятого пальца благодаря проведению во время операции точной разметки линий остеотомии пятой плюсневой кости, линий для формирования костных выступов на ее подошвенном фрагменте и выполнению по ним пропилов и запилов, детальной и последовательной отработке всех этапов операции. В представленном клиническом наблюдении использование новых приемов и несложной оперативной техники обеспечило достижение положительного результата лечения, достаточно жесткую фиксацию и успешное сращение остеотомированных фрагментов пятой плюсневой кости, купирование болевого синдрома, восстановление анатомического состояния и статодинамической функции стопы, снижение риска перелома пятой плюсневой кости и рецидива варусной деформации пятого пальца стопы.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Системный подход в разработке персонализированных методов диагностики и лечения больных при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательной системы» (№ госрегистрации 122022200210-2). 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.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weil L Jr, Consul D. Fifth Metatarsal Osteotomies. Clin Podiatr Med Surg. 2015 Jul;32(3):333-53. DOI: 10.1016/j.cpm.2015.03.001. PMID: 26117571
- Lui TH. Percutaneous osteotomy of the fifth metatarsal for symptomatic bunionette. J Foot Ankle Surg. 2014 Nov-Dec;53(6):747-52. DOI: 10.1053/j.jfas.2014.07.016. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25176003
- Laffenêtre O, Millet-Barbé B, Darcel V, et al. Percutaneous bunionette correction: results of a 49-case retrospective study at a mean 34 months' follow-up. Orthop Traumatol Surg Res. 2015 Apr;101(2):179-84. DOI: 10.1016/j.otsr.2014.11.017. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25701161
- Michels F, Van Der Bauwhede J, Guillo S, et al. Percutaneous bunionette correction. Foot Ankle Surg. 2013 Mar;19(1):9-14. DOI: 10.1016/j.fas.2012.06.003. Epub 2012 Jul 4. PMID: 23337269
- Richard Paterson, Nikiforos Pandelis Saragas, Paulo Norberto Faria Ferrao. Comparison of 2 Oblique Fifth Metatarsal Osteotomies for the Management of a Bunionette. Foot & Ankle Orthopaedics. 2021, Vol. 6(1) 1-10 ^a The Author(s) 2021. DOI: 10.1177/2473011421993793
- Waizy H, Jastifer JR, Stukenborg-Colsman C, Claassen L. The Reverse Ludloff Osteotomy for Bunionette Deformity. Foot Ankle Spec. 2016 Aug;9(4):324-9. DOI: 10.1177/1938640016640886. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27030363
- Albert A, Zribi M, Christophe A, Leemrijse T. Fifth metatarsal scarf osteotomy without implant fixation. Orthop Traumatol Surg Res. 2021 Oct;107(6):102960. DOI: 10.1016/j.otsr.2021.102960. Epub 2021 May 13. PMID: 33992833
- Загородний Н.В., Карданов А.А., Макияня Л.Г., и др. Хирургическое лечение деформации пятого плюсне-фалангового сустава // Травматология и ортопедия России. – 2009 - № 3 (53). – С. 37 – 40. [Zagorodniy NV, Kardanov AA, Makinyan LG, et al. Khirurgicheskoe lechenie deformatsii pyatogo plusnefalangovogo sustava [Surgical treatment of deformity of the fifth metatarsal-phalangeal]. Travmatologiya i ortopediya Rossii [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2009; 3 (53): 37 – 40 (in Russ.)].
- Barouk LS, Barouk P. Bunionette. In: Springer Ed, editor. Reconstruction de l'avant pied. Paris: Springer Verlag - ISBN; 2005, 2287289445.
- Seide HW, Petersen W. Tailor's bunion: results of a scarf osteotomy for the correction of an increased intermetatarsal IV/V angle. A report on ten cases with a 1-year follow-up. Arch Orthop Trauma Surg. 2001;121(3):166-9. DOI: 10.1007/s004020000210. PMID: 11262784
- Glover JP, Weil L Jr, Weil LS Sr. Scarfette osteotomy for surgical treatment of bunionette deformity. Foot Ankle Spec. 2009 Apr;2(2):73-8. DOI: 10.1177/1938640009332666. PMID: 19825755
- Maher AJ, Kilmartin TE. Scarf osteotomy for correction of Tailor's bunion: mid- to long-term followup. Foot Ankle Int. 2010 Aug;31(8):676-82. DOI: 10.3113/FAI.2010.0676. PMID: 20727315
- Guha AR, Mukhopadhyay S, Thomas RH. 'Reverse' scarf osteotomy for bunionette correction: Initial results of a new surgical technique. Foot Ankle Surg. 2012 Mar; 18(1):50-4. DOI: 10.1016/j.fas.2011.03.005. Epub 2011 Apr 13. PMID: 22326005
- Necas L, Hrubina M, Skotak M, et al. Bunionette deformity corrected with «shortening» scarf osteotomy of the fifth metatarsal: mid-term results of a 34-cases. Foot Ankle Surg. 2020 Jul;26(5):541-546. DOI: 10.1016/j.fas.2019.06.001. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31255576
- Maestro M. Scarf osteotomy without screw fixation. Interact Surg 2007; 2:12–6, DOI: 10.1007/s11610-007-0014-x
- Leemrijse T, Maestro M, Tribak K, et al. Scarf osteotomy without internal fixation to correct hallux valgus. Orthop Traumatol Surg Res. 2012 Dec;98(8):921-7. DOI: 10.1016/j.otsr.2012.07.008. Epub 2012 Nov 9. PMID: 23142299
- Ceccarini P, Rinonapoli G, Nardi A, et al. Foot Ankle Spec. 2017 Apr;10(2):157-161. DOI: 10.1177/1938640016679696. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27903926
- Coughlin MJ. Treatment of bunionette deformity with longitudinal diaphyseal osteotomy with distal soft tissue repair. Foot Ankle. 1991 Feb;11(4):195-203. DOI: 10.1177/107110079101100402. PMID: 1855704

19. Coughlin MJ, Saltzman L, Anderson B. *Mann's Surgery of the Foot and Ankle*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2014
20. Shi GG, Humayun A, Whalen JL, Kitaoka HB. Management of Bunionette Deformity. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018 Oct 1;26(19): e396-e404. DOI: 10.5435/JAAOS-D-17-00345. PMID: 30130354
21. Waizy H, Jastifer JR, Stukenborg-Colsman C, Claassen L. The Reverse Ludloff Osteotomy for Bunionette Deformity. *Foot Ankle Spec*. 2016 Aug;9(4):324-9. DOI: 10.1177/1938640016640886. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27030363
22. Martijn HA, Sierevelt IN, Wassink S, Nolte PA. Fifth Metatarsal Osteotomies for Treatment of Bunionette Deformity: A Meta-Analysis of Angle Correction and Clinical Condition. *J Foot Ankle Surg*. 2018 Jan-Feb; 57(1):140-148. DOI: 10.1053/j.jfas.2017.08.006. PMID: 29268897
23. Лукин М.П. Хирургическое лечение деформации пятого плюснефалангового сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Лукин Максим Прокопьевич. – М., 2009 [Lukin MP. *Khirurgicheskoe lechenie deformatsii pyatogo plusnefalangovogo sustava: avtoref. dis. ... kand.med.nauk / Lukin Maksim Prokopyevich*. [Surgical treatment of deformity of the fifth metatarsophalangeal joint: autoref. dis. ... Candidate of Medical Sciences / Maxim Prokopyevich Lukin]. M; 2009. (in Russ.)].
24. Okuda R, Kinoshita M, Morikawa J, et al. Proximal dome-shaped osteotomy for symptomatic bunionette. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Mar;(396):173-8. DOI: 10.1097/00003086-200203000-00026. PMID: 11859240
25. Carlos Benavente Valdivia J, Thull DM. Minimally Invasive Distal Chevron Osteotomy for Symptomatic Bunionette: Clinical and Radiologic Results of a 31-Case Retrospective Study. *Foot Ankle Orthop*. 2022 May 19;7(2):24730114221099022. DOI: 10.1177/24730114221099022. PMID: 35615075; PMCID: PMC9125066

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ У РЕБЕНКА, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

САГИТОВА ГУЛЬНАРА РАФИКОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8377-6212; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, e-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru

ТКАЧЕВ ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4767-2088; врач-детский кардиолог, зав. детским консультативно-диагностическим отделением ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, 414014, Россия, Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, e-mail: john-tv@yandex.ru

АНТОНОВА АЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2581-0408; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, e-mail: fduescn-2010@mail.ru

ДАВЫДОВА ОКСАНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5616-7342; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, e-mail: oksada2009@yandex.ru

Реферат. Введение. Коарктация аорты – врожденный порок сердечно-сосудистой системы, характеризующийся сужением в области перешейка аорты, при котором затруднен ток крови через суженный участок, значительно возрастает артериальное давление в аорте выше места сужения, развивается синдром артериальной гипертензии, способный привести к инсульту. **Цель исследования.** Проанализировать клинический случай коарктации аорты, впервые выявленной у ребенка 4,5 лет, а поздно диагностированная артериальная гипертензия привела к ишемическому инсульту. **Материалы и методы.** Мальчик Д., в возрасте 4,5 лет поступил в стационар по месту жительства с симптомами инсульта на фоне полного благополучия. Проведены эхокардиография, электрокардиография, магниторезонансная и компьютерная томография головного мозга, компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием, аортография, манометрия. **Результаты и их обсуждение.** Объективно отмечено кризовое течение артериальной гипертензии, резистентной к терапии. На эхокардиографии выявлена коарктация аорты в типичном месте, порок подтвержден на компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием, на магниторезонансной томографии головного мозга – обширный ишемический инсульт правого полушария. Ранний постинсультный период, постишемические изменения в головном мозге затруднили выбор кардиохирургической тактики, но учитывая отсутствие ответа на гипотензивную терапию решено было оперировать, проведена резекция суженного участка аорты с формированием анастомоза по типу «конец в конец». Наблюдение в послеоперационном периоде (через 2 года) выявило гипоплазию дистальной части дуги аорты, повторная операция не проводилась, поскольку ангиография с манометрией показала достаточный градиент давления между восходящей и нисходящей аортой. В настоящее время ребенок находится на постоянной гипотензивной терапии, является инвалидом по неврологической патологии. **Выводы.** Отсутствие настороженности врачей в отношении коарктации аорты и мониторинга артериального давления не позволило рано заподозрить данную патологию и привело к появлению у ребенка ишемического инсульта, необратимых изменений нервной системы, затруднило выбор кардиохирургической тактики.

Ключевые слова: коарктация аорты, поздняя диагностика, артериальная гипертензия, ишемия, инсульт.

Для ссылки: Сагитова Г.Р., Ткачев И.В., Антонова А.А., Давыдова О.В. Клинический случай коарктации аорты у ребенка, осложнившейся ишемическим инсультом // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4 – С.118-123. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).118-123.

A CLINICAL CASE OF AORTIC COARCTATION IN A CHILD COMPLICATED BY ISCHEMIC STROKE

SAGITOVA GULNARA R., ORCID ID:0000-0002-8377-6212; D. Med. Sci., professor, Head of Department of Pediatrics with a postgraduate course of Astrakhan State Medical University, Russia, 414000, Astrakhan, ul. Bakinskaya, 121, e-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru

TKACHEV IVAN V., ORCID ID: 0000-0002-4767-2088; pediatric cardiologist, Head of Department of Federal Center for Cardiovascular Surgery, Russia, 414014, Russia, Astrakhan, 4 Pokrovskaya Grove str., e-mail: john-tv@yandex.ru

ANTONOVA ALYONA A., ORCID ID: 0000-0003-2581-04084; C. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Pediatrics with a postgraduate course of Astrakhan State Medical University, Russia, 414000, Russia, Astrakhan, ul. Bakinskaya, 121, e-mail: fduescn-2010@mail.ru

DAVYDOVA OKSANA V., ORCID ID: 0000-0001-5616-7342; C. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Pediatrics with a postgraduate course of Astrakhan State Medical University, Russia, 414000, Russia, Astrakhan, ul. Bakinskaya, 121, e-mail: oksada2009@yandex.ru

Abstract. Introduction. Aortic coarctation is a congenital defect of the cardiovascular system characterized by narrowing in the isthmus of the aorta, in which blood flow through the narrowed area is obstructed, blood pressure in the aorta increases significantly above the narrowing site, arterial hypertension syndrome develops, which can lead to a stroke. **Aim.** To analyze a clinical case of aortic coarctation, first detected in a 4.5-year-old child, and late-diagnosed arterial hypertension led to an ischemic stroke. **Material and methods.** The boy D., at the age of 4.5 years, was admitted to the hospital at the place of residence with symptoms of a stroke on the background of complete well-being. Echocardiography, electrocardiography, magnetic resonance and computed tomography of the brain, computed tomography of the chest organs with contrast, aortography, and manometry were performed. **Results and**

discussion. The crisis course of arterial hypertension resistant to therapy was objectively noted. Echocardiography revealed coarctation of the aorta in a typical place, the defect was confirmed on computed tomography of the chest organs with contrast, on magnetic resonance imaging of the brain – extensive ischemic stroke of the right hemisphere. The early post-stroke period, post-ischemic changes in the brain made it difficult to choose cardiac surgery tactics, but given the lack of response to hypotensive therapy, it was decided to operate, resection of the narrowed aortic area with the formation of an end-to-end anastomosis was performed. Observation in the postoperative period (after 2 years) revealed hypoplasia of the distal part of the aortic arch, repeated surgery was not performed, since angiography with manometry showed a sufficient pressure gradient between the ascending and descending aorta. Currently, the child is on constant hypotensive therapy, is disabled due to neurological pathology. **Conclusion.** The lack of alertness of doctors regarding aortic coarctation and blood pressure monitoring did not allow early suspicion of this pathology and led to the appearance of ischemic stroke in the child, irreversible changes in the nervous system, made it difficult to choose cardiac surgery tactics.

Key words: aortic coarctation, late diagnosis, arterial hypertension, ischemia, stroke.

For reference: Sagitova GR, Tkachev IV, Antonova AA, Davydova OV. A clinical case of aortic coarctation in a child complicated by ischemic stroke. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 118-123.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).118-123.

Введение. Коарктация аорты – врожденный порок сердечно-сосудистой системы, характеризующийся сужением в области перешейка аорты. Частота встречаемости данного заболевания варьирует в диапазоне от 2 до 6 больных на 1000 живорожденных, что составляет 4-8 % от всех врожденных пороков сердца и занимает 4 место по частоте встречаемости. Среди новорожденных с врожденными пороками сердца частота коарктации аорты может достигать 20%. В 59 % случаев преобладают мальчики.

Гемодинамическая сущность коарктации аорты заключается в затруднении тока крови через суженный участок, в результате чего значительно возрастает артериальное давление в аорте и ее ветвях выше места сужения и понижается ниже него, т.е. развивается синдром артериальной гипертензии в сосудах головного мозга и верхней половины тела. Параллельно возникающее снижение кровотока в почках запускает дополнительные механизмы повышения артериального давления, которое достигает высоких цифр и трудно купируется. Артериальная гипертензия в данном случае легко выявляется с помощью измерения артериального давления на верхних и нижних конечностях, с определением градиента, что, к сожалению, педиатром делается не всегда. Не диагностированное в раннем возрасте повышение артериального давления в результате может привести к инсульту, геморрагическому или ишемическому [1, 2]. Прогрессирующая артериальная гипертензия у пациента с коарктацией аорты приводит также к необратимым изменениям в органах-мишенях (сердце, сосудах головного мозга, почках), поэтому нередко синдром артериальной гипертензии сохраняется у пациентов и после проведенной хирургической коррекции порока [3, 4, 5]. В данной статье мы хотели бы представить клинический случай, демонстрирующий развитие ишемического инсульта у пациента 4,5 лет с коарктацией аорты, при этом ишемический инсульт явился следствием недиагностированной вовремя артериальной гипертензии. Отсутствие кардиологических жалоб у ребенка сопровождалось прогрессированием артериальной гипертензии, которая, к сожалению, была выявлена только с появлением неврологической симптоматики.

Цель исследования. Проанализировать клинический случай коарктации аорты, которая была

впервые выявлена у ребенка в 4,5 года, а поздно диагностированный синдром артериальной гипертензии привел к развитию серьезного осложнения – ишемического инсульта и инвалидизации ребенка.

Материалы и методы. Мальчик Д., в возрасте 4.5 лет поступил в стационар по месту жительства с жалобами на внезапное судорожное напряжение мышц левых конечностей с поворотом головы и заведением глазных яблок в правую сторону, потерю сознания и непроизвольное мочеиспускание на фоне полного благополучия, с последующим появлением асимметрии оскала зубов, опущением угла рта слева, «мраморности» кожных покровов. От родителей ребенка было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение. Со слов матери, поводов для обращения к кардиологу ранее не было – толерантность к физической нагрузке на протяжении всего периода жизни оставалась хорошей. Жалоб на слабость в ногах, головные боли, боли в грудной клетке, обморочные состояния также не отмечалось.

По данным эхокардиографии в возрасте 3 месяцев выявлен незначительный стеноз митрального клапана, умеренная недостаточность митрального клапана с увеличением левого желудочка и левого предсердия, повышением градиента, умеренной регургитацией. Повышение скорости кровотока на аортальном клапане.

В двухлетнем возрасте по данным эхокардиографии отмечалась незначимая регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах. Нельзя было исключить и двустворчатый нестенозированный аортальный клапан.

В связи с тяжестью состояния ребенок был направлен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Отмечалась клиника кризового течения артериальной гипертензии (с давлением на руках до 160/110 мм.рт.ст., на ногах артериальное давление измерить не удалось), резистентной к проводимой антигипертензивной терапии. По данным эхокардиографии выявлена коарктация аорты, на магниторезонансной томографии головного мозга – обширный ишемический инсульт правого полушария с очагами геморрагического пропитывания. Ребенок был переведен в Феде-

ральный центр сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахани.

Общее состояние средней степени тяжести, обусловлено гемодинамикой порока сердца, сопутствующей патологией. В сознании. На осмотр реагирует спокойно. Контактен, на вопросы отвечает неохотно (речь затруднена), обращенную речь понимает. Невыраженная асимметрия лица (сглаженность носогубной складки слева, неполное смыкание века слева). Физическое развитие среднее гармоничное. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Кожа обычной окраски, чистая, с «мраморным рисунком». Цианоз отсутствует. Сатурация на руках 99%. Ногти не изменены. Левосторонняя гемиплегия. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, отеков и пастозности нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание свободное. Одышка отсутствует. Видимая деформация грудной клетки отсутствует. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок локализованный. Пульс на лучевых артериях удовлетворительных качеств, симметричный. Пульсация на бедренных артериях определяется слабо. «Систолическое дрожание» отсутствует. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, неинтенсивный систолический шум на основании сердца. Артериальное давление 165/105 мм.рт.ст., пульс 118 в мин. Слизистая полости рта розовая, чистая, влажная. Язык влажный, чистый. Зубы санированы. Зев - без гиперемии. Миндалины не увеличены. Живот обычных размеров, мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень не увеличена, край эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стула на момент осмотра не было, не мочился.

По данным эхокардиографии выявлена коарктация аорты в типичном месте (сужение до 1 мм, оценка градиента давления затруднена, кровоток в брюшной аорте коллатеральный), умеренная гипоплазия дистальной части дуги. Аортальный клапан двухстворчатый без признаков дисфункции. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Камеры сердца не расширены. Сократительная способность миокарда в норме. Трикуспидальная регургитация 0-1 ст. Расчетное систолическое давление в правом желудочке 27 мм.рт.ст.

На электрокардиограмме - синусовая тахикардия, число сердечных сокращений 122 в мин (на фоне беспокойства). Электрическая ось сердца вертикальная. Гипертрофия левого желудочка с систолической перегрузкой.

Ребенку выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием (рис. 1). По результату обследования выявлены изменения: аорта на уровне синусов Вальсальвы - 2,2 см. Восходящая аорта - 2,54 см, дистальная треть восходящей части - 1,4 см. Проксимальные отделы дуги аорты - 0,94 см. Дистальные отделы дуги аорты - 0,9 см. Перешеек - 0,68 см. Практически сразу

за устьем левой подключичной артерии определялась 3-образная деформация аорты, просвет на уровне максимального сужения не контрастировался (перерыв?). Ниже диаметр аорты до 0,33 см. Отмечено постстенотическое расширение проксимальной трети, нисходящая аорта до 0,77 см. По задней полуокружности аорты выявлено расширение межреберных артерий в количестве 3-х, диаметром 0,33 см, 0,35 см, 0,24 см. Грудные артерии диаметром до 0,42 см. На уровне средней трети грудная аорта - 1,08 см и нижней трети нисходящая аорта 0,83 см. Легкие без объемных образований и инфильтративных изменений. Воздушный просвет трахеи и крупных бронхов проходим. Патологического скопления жидкости в перикарде и плевральных полостях не выявлено.

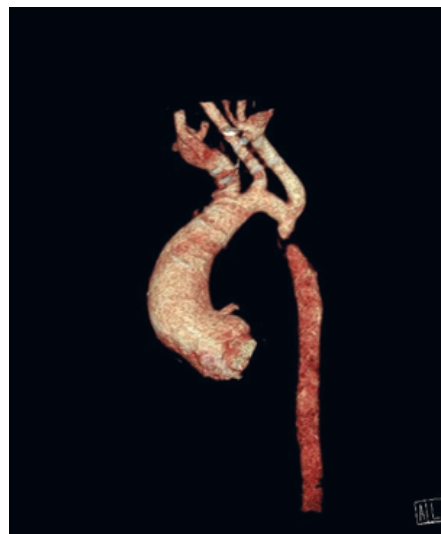


Рис.1. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием при поступлении в кардиохирургический стационар

Fig.1. Computed tomography of the chest organs with contrast on admission to a cardiac surgery hospital

По результату компьютерной томографии головного мозга (рис.2) не выявлено смещений срединных структур, объемных образований, внутримозговых кровоизлияний. Не отмечено визуальных признаков острых ишемических изменений на момент исследования. Однако, визуализировалась обширная зона постишемических изменений (подострая стадия) в лобной доле размером 2,0 см-1,0 см, в бассейне средней мозговой артерии, в области глубоких отделов подкорковых ядер правого полушария головного мозга, максимальные размеры 3,7 см-2,3 см и 0,7 см-0,84 см. Боковые желудочки на уровне тел D=S=0,7 см. III, IV желудочки расположены срединно. III желудочек шириной до 0,6 см. Расширены кортикальные борозды, субарахноидальное пространство лобной и височной области. Очаговых изменений в структурах ствола мозга, мозжечке не выявлено. Цистернальные пространства средней и задней черепной ямок не сдавлены. Отмечено повышение плотности сагитального синуса.

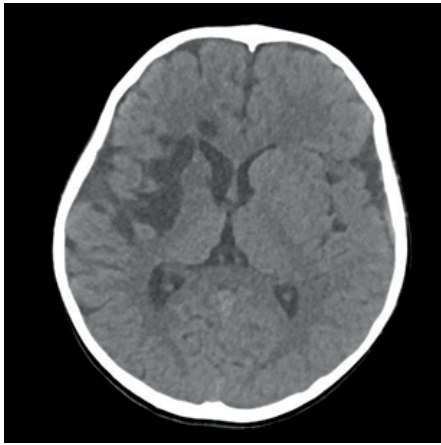


Рис.2. Компьютерная томография головного мозга при поступлении в кардиохирургический стационар

Fig.2. Computed tomography of the brain upon admission to a cardio-surgical hospital

В связи с жалобами, выявленными изменениями ребенок был осмотрен неврологом. Пациент был в сознании, контакту доступен, менингеальных и общемозговых симптомов не определялось. Глазные щели равны, анизокории, нистагма не отмечалось. Определялась асимметрия носогубных складок за счет сглаженности слева. Девиация языка влево. Бульбарных нарушений не выявлено. Объем активных движений в левых конечностях был снижен. Самостоятельно не ходил. Паретическая установка левых конечностей. Мышечная сила в левой руке снижена до 1 балла, в левой ноге до 2-х баллов. Мышечный тонус в левых конечностях был повышен по пирамидному типу. Сухожильные рефлексы слева оживлены, определялся рефлекс Бабинского слева. Четких нарушений чувствительности не выявлено. Точные пробы слева не выполнял в связи с парезом, справа – мимо попадания, интенции нет. Тазовые функции контролировал. Ребенку был поставлен диагноз: Острое нарушение мозгового кровообращения. Ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии с геморрагическим пропитыванием. Острый период. Левосторонний спастический гемипарез с поражением лицевого и подъязычного нерва слева.

С учетом раннего постинсультного периода, грубого неврологического дефицита и наличия обширных постишемических изменений в правом полушарии головного мозга, было принято решение не проводить кардиохирургическую операцию с использованием искусственного кровообращения, т.к. это сопряжено с высоким риском тяжелых церебральных нарушений. Проводилась консервативная нейропротективная и гипотензивная терапия. Однако, на фоне лечения в течение 2-х недель сохранялась клиника артериальной гипертензии.

Данные контрольной компьютерной томографии головного мозга выявили перивентрикулярно в глубоких отделах правого полушария, в лобной доле правого полушария гиподенсивную зону (кистозные изменения) с четкими контурами, максимальными

размерами 5,3-2,75 см (кистозно-глиозные изменения, постишемического характера). В связи со стойко сохраняющейся злокачественной артериальной гипертензией, сложности подбора гипотензивной терапии, а также отмеченной положительной динамике по результатам нейровизуализации, было решено провести хирургическое лечение коарктации аорты без использования аппарата искусственного кровообращения.

Пациенту проведена операция - резекция суженного участка аорты с формированием косого анастомоза по типу «конец в конец» [6]. Интраоперационно внутренний диаметр 0,5 мм, стенозирование в виде циркулярной внутриспросветной мембраны, толщиной до 2 мм.

После операции ребенку проведена контрольная компьютерная томография головного мозга, новых ишемических очагов и геморрагических поражений не выявлено.

Послеоперационный период протекал без особенностей, был выписан на 12 сутки. На контрольной эхокардиографии максимальный градиент в зоне анастомоза 18 мм.рт.ст.

В катмнезе наблюдалось нарастание градиента давления в зоне дуги аорты. Клинически без разницы давления руки/ноги.

Спустя 2 года после операции по данным эхокардиографии визуализировались следующие показатели: гипоплазия дистальной части дуги аорты и перешейка с максимальным систолическим градиентом 56/63 мм.рт.ст., средним - 36 мм.рт.ст. (кровоток в артериях нижних конечностей магистральный, неизмененный). Умеренная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием подтверждена умеренная гипоплазия дистальной части дуги аорты (рис. 3).



Рис.3. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием после оперативного лечения

Fig.3. Computed tomography of the chest organs with contrast after surgical treatment

Далее необходимо было решить вопрос о дальнейшей тактике и необходимости повторного оперативного лечения [7,8]. С этой целью проведено зондирование камер сердца (рис. 4), где установлена разница давления между восходящей и нисходящей аортой составила около 15 мм.рт.ст.

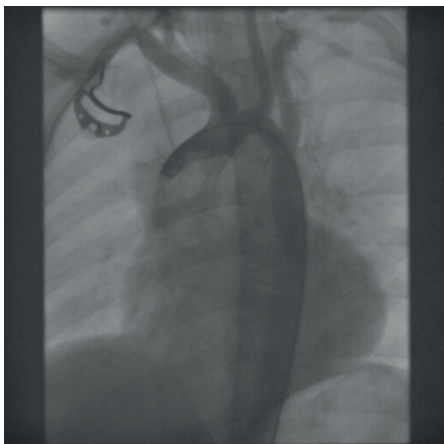


Рис.4. Аортография и манометрия
Fig.4. Aortography and manometry

Учитывая данные, полученные при проведении манометрии и аортографии, от оперативного лечения решено воздержаться.

В настоящее время ребенок находится на постоянной гипотензивной терапии препаратом из группы ингибитором ангиотензин превращающего фермента, наблюдается у невролога с диагнозом: Детский церебральный паралич. Резидуально-органическое поражение центральной нервной системы (последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения), ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии с геморрагическим пропитыванием. У ребенка есть осложнение в виде левостороннего спастического гемипареза с нарушением функции левых конечностей, укорочение левой в/конечности, вторичный грудопоясничный сколиоз, контрактура суставов левых конечностей (сгибательные в плечевом, локтевом, голеностопном суставах, сгибательно-приводящая в тазобедренном суставе), органическое астеническое расстройство, нарушение активности и внимания с гиперкинетической формой поведения, дислалия, плоско-вальгусная деформация правой стопы III ст., эквино-плано-вальгусная деформация левой стопы III ст.

Выводы. Следует обратить внимание на то, что данный случай является примером, когда синдром артериальной гипертензии у ребенка не был вовремя выявлен. Отсутствие настороженности врачей в отношении коарктации аорты и мониторинга артериального давления как на руках, так и на ногах, не позволили рано заподозрить данную патологию и привели к появлению у ребенка серьезного осложнения-ишемического инсульта [9,10]. Тяжелое постинсультное состояние ребенка также осложнило в последующем выбор кардиохирургической тактики. В результате ребенок находится на постоянной

гипотензивной терапии и имеет серьезные, необратимые изменения со стороны нервной системы.

Прозрачность исследования. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. 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. Пациент дал согласие на публикацию статьи, основанной на его клиническом случае, с научной целью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ильин А.С., Теплов П.В., Сакович В.А. Коарктация аорты как патология сердечно-сосудистой системы. Наши возможности в хирургии // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – вып.3. – С. 24-33. [Il'in AS, Teplov PV, Sakovich VA. Koarktaciya aorty kak patologiya serdechno-sosudistoj sistemy. Nashi vozmozhnosti v hirurgii [Aortic coarctation as a pathology of the cardiovascular system. Our possibilities in surgery]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie [Siberian Medical Review]. 2018; 3:24-33. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-24-33
2. Петрухин А.С., Бобылова М.Ю., Михайлова С.В. Этиология инсульта у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т.115, вып.3-2. – С.64-74. [Petruhin AS, Bobylova MYu, Mihajlova SV. Etiologiya insul'ta u detej [Etiology of stroke in children]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues]. 2015; 115 (3-2): 64-74. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151153264-74
3. Сойнов И.А., Архипов А.Н., Кулябин Ю.Ю., и др. Артериальная гипертензия у детей после коррекции коарктации аорты: проблемы диагностики и лечения // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т.22, вып.4. – С.21-34. [Sojnov IA, Arhipov AN, Kulyabin YuYu, et al. Arterial'naya gipertenziya u detej posle korrekcii koarktacii aorty: problemy diagnostiki i lecheniya [Arterial hypertension in children after correction of aortic coarctation: problems of diagnosis and treatment]. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya [Pathology of blood circulation and cardiac surgery]. 2018; 22(4): 21-34. (In Russ.)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-4-21-34
4. Синельников Ю.С., Гасанов Э.Н., Орехова Е.Н. Сосудистая дисфункция у пациентов с коарктацией аорты: двухлетние результаты после коррекции в раннем возрасте // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т.21, вып.1. – С.62-68. [Sinel'nikov YuS, Gasanov EN, Orekhova EN. Sosudistaya disfunkciya u pacientov s koarktaciej aorty: dvuhletnie rezul'taty posle korrekcii v rannem

- voznaste [Vascular dysfunction in patients with aortic coarctation: two-year results after correction at an early age]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya* [Pathology of blood circulation and cardiac surgery]. 2017;21 (1):62-68. (In Russ.)). DOI: 10.21688/1681-3472-2017-1-62-68
5. Moore JW, Vincent RN, Beekman RH, et al. Procedural results and safety of common interventional procedures in congenital heart disease initial report from the National Cardiovascular Data Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (23): 2439–51.
 6. Lee MG, Brink J, Galati JC, et al. End-to-side repair for aortic arch lesions offers excellent chances to reach adulthood without reoperation. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 98: 1405–11.
 7. Ильинов В.Н., Кривошеков Е.В., Шипулин В.М. Хирургическое лечение коарктации аорты в сочетании с гипоплазией дуги // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – Т.29, вып 3. – С.80-86. [Il'inov VN, Krivoshhekov EV, Shipulin VM. Hirurgicheskoe lechenie koarktatsii aorty v sochetanii s gipoplaziej dugi [Surgical treatment coarctation of the aorta with hypoplastic aortic arch]. *Sibirskij medicinskij zhurnal* (Tomsk) [Siberian Medical Journal (Tomsk)]. 2014; 29(3): 80-86. (in Russ.)] DOI.10.29001/2073-8552-2014-29-3-80-86
 8. Mery CM, Guzman-Pruneda FA, Carberry KE, et. al. Aortic arch advancement for aortic coarctation and hypoplastic aortic arch in neonates and infants. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 98 (2): 625–33; disc. 633.
 9. Калашникова Е.А., Никитина Н.А., Галич С.Р. Диагностика, клиника, лечение и прогноз при коарктации аорты у детей // Здоровье ребенка. – 2015. – вып.1. – С.129-132. [Kalashnikova EA, Nikitina NA, Galich SR. Diagnostika, klinika, lechenie i prognoz pri koarktatsii aorty u detej [Diagnosis, clinic, treatment and prognosis of coarctation of the aorta in children]. *Zdorov'e Rebenka* [Child's health]. 2015;(1):129-132 (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-klinika-lechenie-i-prognoz-pri-koarktatsii-aorty-u-detey?ysclid=ljmsx8tsvi406979981>
 10. Ремезова Т.С. Отдаленные результаты хирургического лечения коарктации аорты у детей грудного возраста // Детские болезни сердца и сосудов. – 2011. – вып.1. – С.31-36. [Remezova TS. Otdalennye rezul'taty hirurgicheskogo lechenija koarktatsii aorty u detej grudnogo vozrasta [Long-term results of surgical treatment of coarctation of the aorta in infants]. *Detskie bolezni serdca i sosudov* [Heart and Vessels Diseases in Children]. 2011;(1):31-36. (in Russ.)]. <http://elibrary.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=241627&ysclid>

ЭТАПЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

АЛЕШКИНА ОКСАНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0505-197X; заместитель главного врача по медицинской части ГБУ РО «Городская клиническая больница № 8», Россия, г. Рязань, ул. Каширина, 6; e-mail: afeshkinaoxana@yandex.ru

КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки России. Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2; e-mail: konovalov_oe@mail.ru

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; докт. мед. наук, профессор, проректор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: alexs_shu@mail.ru

ПРИСТУПА ЕВГЕНИЯ МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1227-5939; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9; e-mail: empristupa@mail.ru

БРЕУСОВ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2335-3338; докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки России. Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2; заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения института непрерывного образования с учебным центром бережливых технологий ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: ab69@yandex.ru

Реферат. Введение. Для всех ранних репродуктивных потерь общей является необходимость проведения восстановительного лечения. **Цель исследования** – проанализировать опыт гинекологической больницы г. Рязани по 3-х этапной комплексной реабилитации женщин с ранними репродуктивными потерями. **Материал и методы.** Разработка указанного алгоритма проводилась на основании анализа результатов исследований и опыта ведущих научных центров. Был выполнен социологический опрос среди 128 акушеров-гинекологов, работающих в гинекологическом отделении больницы и женских консультациях г. Рязани. **Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного социологического опроса среди акушеров-гинекологов подтвердили важность реабилитационных мероприятий после ранней репродуктивной потери, а также оценки состояния здоровья женщин, включая психоэмоциональный статус. При этом 44,8% респондентов считали, что реабилитацию женщин после ранней потери беременности целесообразно проводить в условиях дневного стационара, 23,9% - в стационаре круглосуточного пребывания, 21,6% - амбулаторно, затруднились с ответом 9,7% опрошенных врачей. Дается описание содержания каждого из трех этапов (стационарного, восстановительного и поддерживающего) разработанной и апробированной схемы комплексной реабилитации. По итогам проведения третьего этапа врач дает комплексную оценку репродуктивного здоровья женщины после потери беременности, совместно с пациенткой определяет её дальнейший репродуктивный план: либо назначить надежную контрацепцию, либо прерадиварную подготовку. **Выводы.** Внедрение трехэтапной схемы реабилитации позволяет оказать в полном объеме специализированную медицинскую помощь по восстановлению репродуктивного здоровья и психоэмоциональной сферы женщинам с ранней репродуктивной потерей, а также сформировать их дальнейшие репродуктивные планы.

Ключевые слова: ранние репродуктивные потери, реабилитация, этапы.

Для ссылки: Алешкина О.С., Коновалов О.Е., Шувалов А.В. и др. Этапы реабилитации женщин после ранних репродуктивных потерь // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.124-131. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).124-131.

STAGES OF REHABILITATION FOR WOMEN AFTER EARLY REPRODUCTIVE LOSS

ALESHKINA OKSANA S., ORCID ID: 0000-0002-0505-197X; deputy chief physician for the medical department of City Clinical Hospital No. 8, Russia, Ryazan, ul. Kashirina, 6; e-mail: aleshkinaoxana@yandex.ru

KONOVALOV OLEG E., ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; D. Med. Sci., Professor of the Department of Public Health, Health Care and Hygiene of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. Russia, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 10, bldg. 2; e-mail: konovalov_oe@mail.ru

SHULAYEV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Dr. Med. Sci., Professor, Vice-Rector, Head of the Department of General Hygiene of the Kazan State Medical University. Russia, Kazan, st. Butlerova, 49; e-mail: alexs_shu@mail.ru

PRISTUPA EVGENIA M., ORCID ID: 0000-0002-1227-5939; C. Med. Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ryazan State Medical University. acad. I.P. Pavlov. Russia, Ryazan, st. High voltage, 9; e-mail: empristupa@mail.ru

BREUSOV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0003-2335-3338; D. Med. Sci., Professor of the Department of Public Health, Health Care and Hygiene of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. Russia, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 10, bldg. 2; head of department Public Health and Healthcare of the

Abstract. Introduction. For all early reproductive losses, the need for restorative treatment is common. **Aim.** The purpose of the study is to analyze the experience of the gynecological hospital in Ryazan on a 3-stage comprehensive rehabilitation of women with early reproductive losses. **Material and Methods.** The development of this algorithm was carried out on the basis of an analysis of the results of research and the experience of leading research centers. A sociological survey was carried out among 128 obstetrician-gynecologists working in the gynecological department of the hospital and antenatal clinics in Ryazan. **Results and discussion.** The results of a sociological survey among obstetricians-gynecologists confirmed the importance of rehabilitation measures after early reproductive loss, as well as assessing the health status of women, including in terms of psycho-emotional status. At the same time, 44.8 % of respondents believed that the rehabilitation of women after early pregnancy loss should be carried out in a day hospital, 23.9% in a round-the-clock hospital, 21.6% - on an outpatient basis, 9.7% of the surveyed doctors found it difficult to answer. A description is given of the content of each of the three stages (stationary, restorative and supportive) of the developed and tested scheme of complex rehabilitation. Based on the results of the third stage, the doctor gives a comprehensive assessment of the woman's reproductive health after the loss of pregnancy, together with the patient determines her further reproductive plan: either prescribe reliable contraception or prenatal preparation. **Conclusion.** Implementation The three-stage rehabilitation scheme makes it possible to provide full-scale specialized medical care for the restoration of reproductive health and psycho-emotional sphere to women with early reproductive loss, as well as to form their further reproductive plans.

Keywords: early reproductive losses, rehabilitation, stages.

For reference: Aleshkina OS, Konovalov OE, Shuvalov AV, et al. Stages of rehabilitation of women after early reproductive losses. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 124-131.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).124-131.

Введение. К ранним спонтанным репродуктивным потерям относятся все случаи самопроизвольного прерывания беременности на сроках до 12 недель [1, 2]. В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрировано 86,4 тыс. самопроизвольных аборт, что составило 19,3% от общего числа аборт или 2,5 на 1000 женщин репродуктивного возраста. Абсолютное число самопроизвольных аборт уменьшилось – по сравнению с 2005 г. в 2 раза (168,1 тыс. случаев). Сокращается их частота на 1000 женщин репродуктивного возраста – в 2005 г. 4,5. Однако доля самопроизвольных аборт среди всех аборт за указанный период увеличилась с 11,2% до 19,3% соответственно [3]. Общей чертой всех ранних репродуктивных потерь является необходимость обязательного восстановительного лечения, высокая эффективность физиотерапевтических методов, необходимость решения медико-социальных проблем [4, 5, 6]. ВОЗ в понятии реабилитации после аборт предлагает выделять 3 фазы: стационарную, выздоровления и поддерживающую.

Серова О.Ф., Мельник Т.Н. [7] считают одним из этапов реабилитации после прерываний беременности диспансеризацию женщин на срок от одного (после медикаментозного аборт) до шести (после хирургического прерывания) месяцев. Актуальной является также разработка структурно-функциональной модели мониторинга состояния репродуктивного здоровья женщин с диагнозом привычное невынашивание [8, 9].

Число женщин с потерями беременности в Рязанской области достигает 2000 в год, их них почти 70 % получают медицинскую помощь в ГБУ РО «ГКБ №8». С целью выработки общих подходов к реабилитации женщин с ранними репродуктивными потерями в условиях наличия квалифицированных кадров, необходимого оборудования и лекарственного обеспечения на основании имеющихся

нормативов [10, 11] был разработан алгоритм реабилитации женщин с ранними репродуктивными потерями.

Цель исследования: проанализировать опыт гинекологической больницы г. Рязани по 3-х этапной комплексной реабилитации женщин с ранними репродуктивными потерями.

Материалы и методы. Разработка алгоритма реабилитации женщин после ранних репродуктивных потерь проводилась на основании анализа результатов исследований и опыта ведущих научных центров. В частности, это Концепция реабилитации и алгоритм ведения женщин после хирургического аборт, разработанные НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России [12].

Изучался протокол МАРС «Неразвивающаяся беременность» [13], которым введены в практику алгоритмы обследования, ведения и реабилитации женщин с несостоявшимся выкидышем. Данная патология является самой распространенной среди всех ранних репродуктивных потерь, поэтому принципы реабилитации после неразвивающейся беременности стали основополагающими при разработке алгоритма 3-х этапной комплексной реабилитации, которые были разработаны и внедрены в практику работы ГБУ РО «ГКБ №8» г. Рязани.

Проводился социологический опрос 128 акушеров-гинекологов, работающих в государственных (85,8% респондентов) и частных (14,2%) медицинских организациях г. Рязани. Среди опрошенных 43,2% работали в гинекологическом отделении больницы и 56,8% в женских консультациях. На врачей-ординаторов пришлось 83,3%, на заведующих отделением – 16,7%. Имели стаж работы по специальности до 10 лет 21,9%, от 10 до 30 лет – 58,6 %, 30 лет и больше – 19,5%.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики.

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Результаты и их обсуждение. Важность проведения реабилитационных мероприятий после ранней репродуктивной потери, а также оценки состояния здоровья женщин, в том числе с точки зрения психоэмоционального статуса, подтверждается результатами проведенного социологического опроса среди акушеров-гинекологов. На вопрос: «Как Вы считаете, нуждаются ли женщины с ранней потерей беременности в дополнительном мониторинге состояния здоровья и реабилитации?» дали утвердительный ответ 92,1% опрошенных акушеров-гинекологов. При этом 44,8% респондентов считали, что реабилитацию женщин после ранней потери беременности целесообразно проводить в условиях дневного стационара, 23,9% - в стационаре круглосуточного пребывания, а 21,6% - амбулаторно. Еще 9,7% врачей затруднились с ответом. Следует отметить, что общая оценка уровня преемственности между амбулаторным и стационарным звеном оказания медицинской помощи женщинам с ранней репродуктивной потерей по 5-балльной шкале составила всего 3,3 балла.

На вопрос: «Используете ли Вы какой-либо алгоритм реабилитации женщин при ранней потере беременности?» 36,7% опрошенных акушеров-гинекологов ответили «да» и 28,1% - «скорее да, чем нет». Остальные респонденты дали отри-

цательный ответ. Согласно полученным данным, назначали консультацию психолога женщинам с ранней потерей беременности всегда или часто 53,5% акушеров-гинекологов, редко или никогда – 46,5%. При этом необходимость дополнительного обучения по вопросам реабилитации женщин с ранней репродуктивной потерей отметили 81,9% опрошенных акушеров-гинекологов.

Настоятельная потребность в разработке и внедрении поэтапного многокомпонентного комплекса мер по восстановлению репродуктивного здоровья женщин с учетом особенностей течения послеабортного периода и применением адекватных лечебно-диагностических и психопрофилактических методов привела к разработке трехэтапной схемы реабилитации.

Первый (стационарный) этап реабилитации женщин после ранней репродуктивной потери

Концепция первого этапа реабилитации формируется непосредственно при поступлении пациентки в стационар. При госпитализации (в экстренном или плановом порядке) проводятся осмотр, сбор анамнеза, клинико-лабораторное обследование, установка клинического диагноза, прерывание беременности медикаментозным либо хирургическим способом, антибиотикопрофилактика, раннее начало реабилитации, направленное на профилактику хронического эндометрита. Содержание первого этапа реабилитации женщин после ранней репродуктивной потери представлено на рисунке 1.

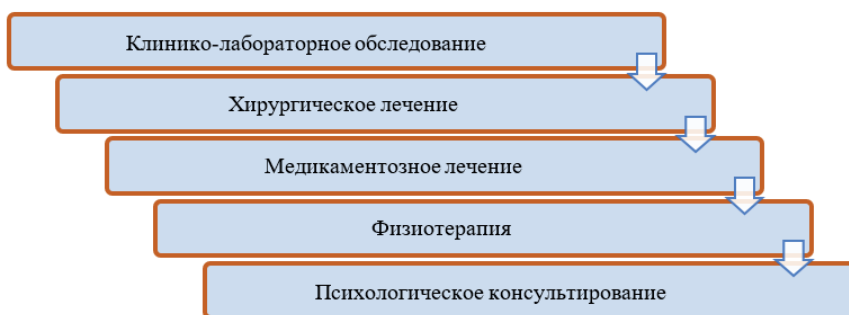


Рис.1. Содержание первого этапа реабилитации женщин после ранней репродуктивной потери
Fig.1. The content of the first stage of rehabilitation of women after early reproductive loss

Пути госпитализации: по направлению врача женской консультации или поликлиники (в случае наличия клинических проявлений аборта доставляется исключительно бригадой скорой медицинской помощи, при отсутствии жалоб и клинических проявлений может быть отправлена самостоятельно с учетом времени и расстояния до стационара), бригадой скорой медицинской помощи из дома и др., либо женщина может обратиться самостоятельно в медицинскую организацию.

План обследования женщин представлен на рисунке 2.

Физикальное обследование женщин включает: общий визуальный осмотр, измерение температуры тела, артериального давления периферических

вен, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений, роста и массы тела, определение предельно допустимой кровопотери (клинические рекомендации Минздрава России «Выкидыщ (самопроизвольный аборт)» 2021 год).

При гинекологическом обследовании проводится осмотр шейки матки в зеркалах и бимануальное влагалищное исследование (клинические рекомендации Минздрава России «Выкидыщ (самопроизвольный аборт)» 2021 год).

Клинико-лабораторное обследование подразумевает: ультразвуковое исследование органов малого таза, определение уровня ХГЧ в сыворотке крови, электрокардиография, анализ крови развернутый, биохимический анализ крови, коагулограм-



Рис.2. Схема обследования женщин в приемном отделении
Fig.2. Scheme of examination of women in the admissions department

ма, общий анализ мочи, определение группы крови и резус-фактора, определение антител к бледной трепонеме в крови (RW), ВИЧ, гепатитам В и С, микроскопия влагалищных мазков (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 590н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности»).

План лечения формируется с учетом медицинских показаний и противопоказаний в каждой конкретной клинической ситуации и включает:

1. Удаление содержимого полости матки:

1.1. Вариант 1: хирургическое удаление содержимого полости матки (остатки хориальной ткани, погибшее плодное яйцо). Необходимые условия: наличие ИДС пациентки на данный вид вмешательства, антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия, адекватное обезболивание, соблюдение требований асептики и антисептики для хирургического профиля, достаточная квалификация врача акушера-гинеколога для проведения данного вида вмешательства, соблюдение техники проведения вмешательства.

1.2. Вариант 2: медикаментозное опорожнение полости матки. Необходимые условия: наличие ИДС пациентки на данный вид вмешательства, достаточная квалификация врача акушера-гинеколога для проведения данного вида вмешательства, соблюдение технологии проведения вмешательства.

2. Начало реабилитационных мероприятий:

2.1 Антибиотикотерапия.

2.2 Восстановление водно-электролитного баланса, факторов плазмы и крови при величине кровопотери, превышающей предельно допустимую.

2.3 Физические методы лечения через 2-4 часа после хирургического аборта, не позднее 24 часов после медикаментозного опорожнения полости матки. Применяются преформированные (искусственно созданные) физические факторы, обладающие противовоспалительным и обезболивающим эффектом, а также нормализующие процессы возбуждения и торможения в коре головного мозга (И.А. Аполихина и соавт., 2015).

2.4 Психологическое консультирование: определение психо-социального статуса женщины в так

называемый «острый период», стабилизация психоэмоционального состояния.

Данные о пациентке вносятся в систему мониторинга: ФИО, дата рождения, семейное положение, социальное положение, количество детей, количество прерываний беременности, наличие тяжелых хронических заболеваний, гинекологические заболевания, основной клинический диагноз, даты госпитализации, дата и способ прерывания беременности, проведенное лечение, особенности течения в послеоперационном периоде (температура, количество и длительность кровянистых выделений, оценка психоэмоционального состояния на основе консультации психолога), на какой день выписана, проведенная терапия. В смартфоне пациентки можно установить приложение, сопряженное с программой мониторинга, в котором она может фиксировать характеристики своего состояния: боли, характер выделений (обильные, умеренные, кровянистые, слизистые, жидкие, густые, с запахом или без), общее самочувствие (хорошее, удовлетворительное, слабость, выраженная слабость, температура тела). Фиксируется дата следующей госпитализации для проведения реабилитационной терапии, направленной на профилактику хронического эндометрита, восстановление репродуктивного здоровья.

Второй (восстановительный) этап реабилитации женщин после ранней репродуктивной потери

Госпитализация (в плановом порядке) – осмотр, сбор анамнеза не требуется в целом, т.к. имеются данные в системе мониторинга, что сократит временные затраты врача, клинико-лабораторное обследование – общеклинический анализ крови и мочи, мазок на микрофлору, бак. посев на микрофлору и чувствительность к АБ, УЗИ органов малого таза, коагулограмма в случае подозрения на наличие коагулопатий. На данном этапе проводится оценка состояния эндометрия и яичников на основании УЗИ, оценка состояния вагинальной микрофлоры. При наличии показаний – антибактериальная терапия, противовоспалительная терапия, санация влагалища и восстановление вагинальной микрофлоры. 2 этап реабилитации включает в себя следующую эфферентную тера-

пию: синусоидальные моделированные токи, абдоминальная декомпрессия, ультразвуковая или интерференцтерапия. Сроки проведения 2 этапа реабилитации – 5-6 день после начала очередной менструации после прерывания беременности. Проводится повторная консультация психолога. Желательно проводить ее совместно с мужем. На данном этапе анализируется прошедший период,

определяются ключевые проблемы, «болевы точки», при необходимости назначается консультация психотерапевта.

Госпитализация через 1 месяц после прерывания беременности на 5-6 день после начала очередной менструации. Содержание второго этапа реабилитации женщин после ранней репродуктивной потери представлено на рисунке 3.

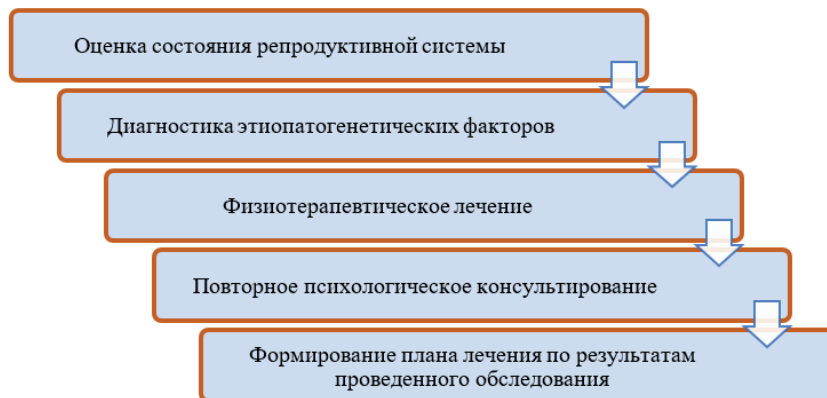


Рис.3. Содержание второго этапа реабилитации женщин после ранней репродуктивной потери
Fig.3. The content of the second stage of rehabilitation of women after early reproductive loss

1. Оценка состояния репродуктивной системы:

1.1. Сбор жалоб и анамнеза, определение состояния менструальной и сексуальной функций.

1.2. Общий и гинекологический осмотр.

1.3. Общее клинико-лабораторное обследование.

1.4. УЗИ органов малого таза – оценка состояния яичников, матки и эндометрия, исследование влагалищной микрофлоры, кольпоскопия.

2. Диагностика этиопатогенетических факторов:

2.1. Инфекционный фактор: посев на микоплазмы, уреоплазмы, ПЦР на хламидии, вирус простого герпеса, вирус папилломы человека, бакпосев на микрофлору влагалища и чувствительность к антибиотикам.

2.2. При наличии тромбофилического анамнеза: уровень гомоцистеина, диагностика антифосфолипидного синдрома и генетических мутаций (генотип Лейдена, мутации гена протромбина F2, мутации гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1), протромбиновый комплекс (МНО+протромбин).

2.3. При наличии показаний – консультация генетика.

2.4. Гормональное исследование.

3. Физиотерапевтическое лечение: синусоидальные моделированные токи, абдоминальная декомпрессия, ультразвуковая или интерференцтерапия, внутривенное введение озонированных растворов. Физиолечение направлено на максимальное структурно-функциональное восстановление эндометрия.

4. Повторное психологическое консультирование:

4.1. желательно парное консультирование (совместно с партнером).

4.2. анализ психосоциального статуса за прошедший период, определение и работа с ключевыми проблемами, определение показаний для консультации психотерапевта.

4.3. определение необходимости организации медико-социальной поддержки.

5. Формирование плана лечения по результатам проведенного обследования:

5.1. Лечение ИППП, неспецифических воспалительных заболеваний.

5.2. Лечение заболеваний матки и придатков.

5.3. Коррекция тромбофилических и аутоиммунных нарушений.

5.4. Лечение гормональных нарушений.

5.5. Лечение сопутствующих заболеваний.

В систему мониторинга вносятся следующие данные: дата начала очередной менструации после прерывания беременности, УЗ – характеристика состояния эндометрия и яичников, состояние вагинальной микрофлоры, состояние психоэмоционального статуса по результатам консультации психолога, вид контрацепции, комплаентность к данному виду контрацепции. Фиксируется дата следующей госпитализации, данная информация указывается в выписке.

Третий (поддерживающий) этап реабилитации женщин после ранней репродуктивной потери

Госпитализация (в плановом порядке через 3 месяца после потери беременности) – осмотр, сбор анамнеза не требуется в целом, т.к. имеются данные в системе мониторинга, что сократит временные затраты врача, клинико-лабораторное обследование – общеклинический анализ крови и

мочи, мазок на микрофлору, УЗИ органов малого таза, по показаниям - пайпель-биопсия эндометрия, коагулограмма в случае подозрения на наличие коагулопатий. На данном этапе проводится оценка состояния эндометрия и яичников на основании УЗИ, оценка состояния эндометрия на основе пайпель-биопсии, оцен-

ка состояния вагинальной микрофлоры. Данный этап реабилитации включает в себя также следующую эфферентную терапию: лазеротерапию, гирудотерапию, грязелечение.

Содержание третьего этапа реабилитации женщин после ранней репродуктивной потери представлено на рисунке 4.

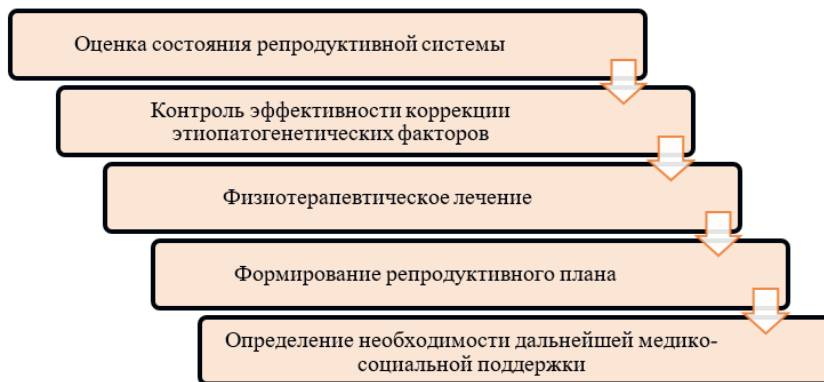


Рис.4. Содержание третьего этапа реабилитации женщин после ранней репродуктивной потери

Fig.4. The content of the third stage of rehabilitation of women after early reproductive loss

1. Оценка состояния репродуктивной системы:
 - 1.1. Сбор жалоб и анамнеза, определение состояния менструальной и сексуальной функций.
 - 1.2. Общий и гинекологический осмотр.
 - 1.3. Общее клинико-лабораторное обследование.
 - 1.4. УЗИ органов малого таза – оценка состояния яичников, матки и эндометрия, исследование влагалищной микрофлоры.
 - 1.5. Пайпель-биопсия и гистологическое исследование эндометрия - оценка его функционального состояния.
2. Контроль эффективности коррекции этиопатогенетических факторов:
 - 2.1. Инфекционный статус.
 - 2.2. Гормональный статус.
 - 2.3. Уровень коррекции тромбофилий и аутоиммунных процессов.
3. Физиотерапия с целью дальнейшего восстановления эндометрия. Используемые методы: лазеротерапия, гирудотерапия, грязелечение.
4. Формирование репродуктивного плана:
 - 4.1. Назначение прегравидарной подготовки – витаминно-минеральные комплексы, изолированное назначение препаратов йода и фолиевой кислоты, железа и т.п.
 - 4.2. Индивидуальный подбор метода контрацепции, рекомендации по дальнейшему наблюдению в амбулаторных условиях.
5. Определение необходимости дальнейшей медико-социальной поддержки.

Данный этап является заключительным, т.к. проведена профилактика хронического эндометрита и полный курс эфферентной терапии, оценено психоэмоциональное состояние пациентки, в том числе в отдаленном периоде. По итогам проведе-

ния данного этапа врач может дать комплексную оценку репродуктивного здоровья женщины после потери беременности, совместно с пациенткой определить её дальнейший репродуктивный план: либо назначить надежную контрацепцию, либо прегравидарную подготовку.

Все данные вносятся в систему мониторинга: даты госпитализации, характеристика состояния эндометрия и яичников, состояние вагинальной микрофлоры, состояние психоэмоционального статуса по результатам консультации психолога, вид контрацепции, комплаентность к данному виду контрацепции. Результат комплексной оценки репродуктивного здоровья, дальнейший репродуктивный план (в случае контрацепции – ее вид), а также наименование медицинской организации, в которую направляется пациентка.

Система мониторинга и оказания целенаправленной специализированной помощи женщинам после потери беременности позволяет оказать комплексную медицинскую услугу по восстановлению репродуктивного здоровья, включающую в себя полноценную оценку статуса репродуктивной системы в течение длительного периода, коррекцию ее физиологических нарушений, психоэмоциональную поддержку, дать полноценную оценку состояния репродуктивного здоровья, определиться с дальнейшими репродуктивными планами. Работа с женщиной в условиях стационара (это может быть дневной стационар) позволяет уделить ей максимальное количество времени, в амбулаторных условиях женских консультаций это сделать довольно сложно с учетом времени, выделенного на одного пациента.

Персонализированный подход (возможно создание приложения для смартфона на базе системы

мониторинга, благодаря которому пациентка будет понимать свой репродуктивный статус, даты госпитализации и т.п.) позволяет дополнительно мотивировать пациенток на прохождение реабилитационного лечения, направленного как на профилактику хронического эндометрита, так и на восстановление здоровья в целом. Концентрация данного вида помощи на базе одного учреждения с гарантированным качеством оказания услуги позволит снизить нагрузку на амбулаторное звено – пациентка возвращается под наблюдение в женскую консультацию с проведенным курсом восстановления репродуктивного здоровья и четко сформулированным репродуктивным планом.

С другой стороны, для региона в целом наличие реестра таких женщин позволяет понимать состояние репродуктивного потенциала на территории области и разрабатывать концепцию демографического развития.

Мониторинг позволяет оценить следующие данные:

1. Качество оказанной медицинской услуги: способ прерывания беременности при медицинском аборте (хирургический или медикаментозный), наличие осложнений (остатки хориальной ткани, воспалительные осложнения, кровотечение).
2. Удовлетворенность пациентки оказанной медицинской услугой.
3. Длительность пребывания в стационаре.
4. Эффективность эфферентной терапии на различных этапах реабилитации после потери беременности.
5. Сроки восстановления менструальной функции.
6. Сроки восстановления эндометрия.
7. Функциональное состояние эндометрия в отдаленном периоде.
8. Психоземotionalное состояние в раннем и отдаленном периодах после потери беременности.
9. Период восстановления репродуктивной системы и психоземotionalной сферы женщины после потери беременности в контексте персонализированного подхода.
10. Влияние эпизода потери беременности на последующие репродуктивные планы женщины.

Выводы. С учетом сходных лечебно-диагностических мероприятий при искусственном и самопроизвольном аборте, наличия патологического состояния репродуктивной системы и психоземotionalных нарушений, концепция восстановительного лечения применима в отношении всех репродуктивных потерь. Разработка и внедрение трехэтапной схемы реабилитации позволяет оказать в полном объеме специализированную медицинскую помощь по восстановлению репродуктивного здоровья и психоземotionalной сферы женщинам с ранней репродуктивной потерей. Кроме того, помогает сформировать их дальнейшие репродуктивные планы (с учетом чего провести индивидуальный подбор метода контрацепции или назначить прегравидарную подготовку), а также

дать рекомендации по дальнейшему наблюдению в амбулаторных условиях.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Декларация и 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. Вовк И.Б., Кондратюк В.К., Трохимович О.Б., Бори О.Ю. Алгоритм обследования и лечения женщин с разными формами ранних потерь беременности // Здоровье женщины. - 2013. - № 6 (82). - С. 97. [Vovk IB, Kondratyuk VK, Trohimovich OB, Bori OYu. Algorithm of examination and treatment of women with different forms of early pregnancy loss]. Zdorov'e zhenshchiny [Women's health]. 2013; 6 (82): 97 p. (In Russ.).]
2. Бушмелева Н.Н., Вахрушева Ю.Н. Этиопатогенетический аспект ранних репродуктивных потерь при совершенствовании организации медицинской помощи женщинам (аналитический обзор) // Социальные аспекты здоровья населения. - 2020. - Т. 66, № 5. [Bushmeleva NN, Vahrusheva YuN. Etiopatogeneticheskij aspekt rannih reproduktivnyh poter' pri sovershenstvovanii organizacii medicinskoj pomoshchi zhenshchinam (analiticheskij obzor) // Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of public health]. 2020; 66 (5). (In Russ.). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1199/30/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-5-6
3. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: статистические материалы // М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021. – 171 с. [Kotova EG, Kobyakova OS, Starodubov VI, et al. Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby ohrany detstva i rodovspomozheniya v Rossijskoj Federacii: statisticheskie materialy [The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation: statistical materials]. M.: CNIIIOIZ Minzdrava Rossii [M.: TsNIIIOIZ of the Ministry of Health of Russia]. 2021: 171 p. (In Russ.). <https://minzdrav.gov.ru/documents/6994-statisticheskaya-informatsiya>
4. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения: Клинические рекомендации (протокол лечения) - М., 2016. - 19 с. [Adamyan LV, Artymuk NV, Belokrinickaya TE, et al. Vykidysh v rannie sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedeniya: Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya)

- [Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management: Clinical guidelines (treatment protocol)]. 2016; 19 p. (In Russ.). https://rokb.ru/sites/default/files/pictures/vykidysh_v_rannie_sroki_beremennosti_diagnostika_i_taktika_vedeniya.pdf
5. Озолина Л.А., Овсепян Н.Р., Савченко Т.Н. Первый этап медицинской реабилитации пациенток после самопроизвольного выкидыша // Медицинский совет. - 2019. - № 7. - С. 70-75. [Ozoliny LA, Ovsepyan NR, Savchenko TN. Pervyj etap medicinskoj rehabilitacii pacientok posle samoproizvol'nogo vykidysya [The first stage of medical rehabilitation of patients after spontaneous miscarriage]. Medicinskij sovet [Medical advice]. 2019; 7: 70-75 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/pervyy-etap-meditsinskoj-reabilitatsii-pacientok-posle-samoproizvol'nogo-vykidysya>
 6. Мицкевич Е.А., Дивакова Т.С. Реабилитация репродуктивной функции у пациентов с самопроизвольным выкидышем при истмико-цервикальной недостаточности в анамнезе // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2022. - Т. 12, № 5. - С. 567-581. [Mickeyevich EA, Divakova TS. Reabilitaciya reproduktivnoj funkcii u pacientov s samoproizvol'nym vykidysheem pri istmiko-cervikal'noj nedostatocnosti v anamneze [Rehabilitation of reproductive function in patients with spontaneous miscarriage with a history of isthmic-cervical insufficiency]. Reproaktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa [Reproductive health. Eastern Europe]. 2022; 12 (5): 567-581 (In Russ.)].
 7. Серова О.Ф., Мельник Т.Н. Реабилитация после медицинского аборта – путь к сохранению репродуктивного здоровья женщин // Русский медицинский журнал. - 2007. - 17. - 1266. [Serova OF, Mel'nik TN. Reabilitaciya posle medicinskogo aborta – put' k sohraneniyu reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchin [Rehabilitation after medical abortion - a way to preserve the reproductive health of women]. Russkij medicinskij zhurnal [Russian medical journal]. 2007; 17: 1266 p. (In Russ.)]. https://www.rmj.ru/articles/pediatriciya/Reabilitaciya_posle_meditsinskogo_aborta_puty_k_sohraneniyu_reproduktivnogo_zdorov'ya_ghenshin/
 8. Вартамян Э.А., Заргарова А.Э., Шестаков Г.С., Нечаев В.С. Разработка структурно-функциональной модели мониторинга состояния репродуктивного здоровья женщин с диагнозом привычное невынашивание // Социальные аспекты здоровья населения. - 2018. - №6. [Vartanyan EA, Zargarova AE, Shestakov GS, Nechaev VS. Razrabotka strukturno-funkcional'noj modeli monitoringa sostoyaniya reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchin s diagnozom privychnoe nevyashivanie [Development of a structural and functional model for monitoring the reproductive health of women with a diagnosis of recurrent miscarriage]. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of public health]. 2018; 6 (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-64-6-10
 9. Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л. Привычная потеря беременности: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2020. - Т. 10, № 3. - С. 330-339. [Grudnickaya EN, Voskresenskij SL. Privychnaya poterya beremennosti: sovremennyj vzglyad na problemu (obzor literatury) [Habitual pregnancy loss: a modern view of the problem (literature review)]. Reproaktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa [Reproductive health. Eastern Europe.]. 2020; 10 (3): 330-339 (In Russ.)]. DOI: 10.34883/PI.2020.10.3.011
 10. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». [Приказ Минздрава России от 01.11.2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». [Order of the Ministry of Health of Russia dated November 1, 2012 No. 572n "On approval of the Procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)"] (In Russ.)]. <https://base.garant.ru/70352632/>
 11. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 года № 590н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности». [Приказ Минздрава России от 07.11.2012 года № 590н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности». [Order of the Ministry of Health of Russia dated November 7, 2012 No. 590n "On approval of the standard for specialized medical care in case of spontaneous abortion".] (In Russ.)]. <https://minzdrav.gov.ru/documents/8907-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoj-federatsii-ot-7-noyabrya-2012-g-590n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi-prisamoproizvolnom-preryvanii-beremennosti>
 12. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Кубицкая Ю.В. и др. Реабилитация женщин после хирургического прерывания беременности в первом триместре: чья ответственность? // Медицинский совет. - 2015. - №11 – С. 84-89. [Apolihina IA, Gorbunova EA, Kubickayai YuV et al. Reabilitaciya zhenshchin posle hirurgicheskogo preryvaniya beremennosti v pervom trimestre: ch'ya otvetstvennost'? [Rehabilitation of women after surgical termination of pregnancy in the first trimester: whose responsibility?] // Medicinskij sovet [Medical advice]. 2015; 11: 84-89 p. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/reabilitatsiya-zhenshchin-posle-hirurgicheskogo-preryvaniya-beremennosti-v-pervom-trimestre-chya-otvetstvennost>
 13. Радзинский В.Е., Алеев И.А., Бриль Ю.А., и др. Не развивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) // М.: Status Praesens, 2015. — 48 с. [Radzinskij VE, Aleev IA, Briil' YuA, et al. Nerazvivayushchayasya beremennost'. Metodicheskie rekomendacii MARS (Mezhdisciplinarnoj associacii specialistov reproduktivnoj mediciny) [Non-developing pregnancy. MARS (Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine) Guidelines] // М.: StatusPraesens, 2015: 48 p. (In Russ.)]. <https://praesens.ru/files/2021/web/nerazber.pdf>

УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ РАБОТОЙ ВРАЧЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ГОСУДАРСТВЕННЫХ И ЧАСТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

ШУКУРОВ МУРАТ РЫЗАКУЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0008-9784-9292; аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН) Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация. Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2, e-mail: 1042215247@rudn.ru

КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Scopus Author ID 7006781195; SPIN-код: 5181-8547, Author ID: 250753, докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН) Минобрнауки России. Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2, e-mail: konovalov_oe@mail.ru

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Scopus Author ID 57204471176, SPIN-код: 3229-1913, AuthorID: 210271, докт. мед. наук, профессор, проректор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: alexs_shu@mail.ru

Реферат. Введение. Удовлетворенность работой оказывает существенное влияние на приверженность персонала медицинской организации и его мотивацию к труду. **Цель.** Изучить удовлетворенность работой врачей терапевтического и хирургического профиля в медицинских организациях различной формы собственности. **Материал и методы.** С помощью специально разработанной анкеты проведен социологический опрос 404 врачей терапевтического и хирургического профиля, работающих в государственных и частных медицинских организациях города Воронежа. **Результаты.** Согласно результатам опроса, 78,0% принявших участие в исследовании врачей были полностью или частично удовлетворены своей работой, совсем не удовлетворены 4,7% и затруднились с ответом 5,8% респондентов. Чаще не удовлетворены работой врачи государственных и частных поликлиник по сравнению с работающими в стационарах. Кроме того, общую положительную оценку удовлетворенности чаще давали врачи частных медицинских организаций как стационарного, так и амбулаторного типа. В большинстве случаев причинами неудовлетворенности работой являлись недостаточный объем заработной платы, несколько реже неудобный режим работы, низкая оснащенность медицинской организации и уровень организации труда. **Выводы.** Выявленные особенности удовлетворенности работой различных половозрастных групп врачей терапевтического и хирургического профиля в медицинских организациях различной формы собственности следует учитывать руководству при формировании кадровой политики и корпоративной культуры.

Ключевые слова: врачи, специальность, тип медицинской организации, работа, удовлетворенность.

Для ссылки: Шукуров М.П., Коновалов О.Е., Шулаев А.В. Удовлетворенность работой врачей терапевтического и хирургического профиля государственных и частных медицинских организациях // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.132-137. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).132-137.

SATISFACTION WITH THE WORK OF GENERAL PRACTITIONERS AND SURGEONS IN PUBLIC AND PRIVATE MEDICAL ORGANIZATIONS

SHUKUROV MURAT R., ORCID ID: 0009-0008-9784-9292; postgraduate student of the Department of Public Health, Health Care and Hygiene of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. Russia, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 10, bldg. 2, e-mail: 1042215247@rudn.ru

KONVALOV OLEG E., ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Scopus Author ID 7006781195; SPIN: 5181-8547, Author ID: 250753, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Public Health, Health Care and Hygiene of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Russia, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 10, bldg. 2, e-mail: konovalov_oe@mail.ru

SHULAEV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Scopus Author ID 57204471176, SPIN: 3229-1913, AuthorID: 210271, Dr. Med. Sci., Professor, Vice-Rector, Head of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, Russia, Kazan, st. Butlerova, 49, e-mail: alexs_shu@mail.ru

Abstract. Introduction. Job satisfaction has a significant impact on the commitment of the staff of a medical organization and their motivation to work. **Aim.** To study satisfaction with the work of therapeutic and surgical doctors in medical organizations of various forms of ownership. **Material and methods.** With the help of a specially designed questionnaire, a sociological survey of 404 therapeutic and surgical doctors working in public and private medical organizations in the city of Voronezh was conducted. **Results and discussion.** According to the results of the survey, 78.0% of the doctors who participated in the study were completely or partially satisfied with their work, 4.7% were not satisfied at all, and 5.8% of the respondents found it difficult to answer. Doctors of public and private polyclinics are more often dissatisfied with their work than those working in hospitals. In addition, doctors of private medical organizations, both inpatient and outpatient, more often gave an overall positive assessment of satisfaction. In most cases, the reasons for job dissatisfaction were insufficient wages, somewhat less often an uncomfortable work schedule, low equipment of a medical organization and the level of work organization. **Conclusion.** The revealed features of satisfaction with the work of various gender and age groups of therapeutic and surgical doctors in medical organizations of various forms of ownership should be taken into account by management in the formation of personnel policy and corporate culture.

Keywords: doctors, specialty, type of medical organization, work, satisfaction.

For reference: Shukurov MR, Konvalov OE, Shulaev AV. Satisfaction with the work of general practitioners and surgeons in public and private medical organizations. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 132-137. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).132-137.

Введение. Реализация задачи повышения качества медицинской помощи предполагает решение проблемы совершенствования системы материального и морального вознаграждения, а также обеспечения достойных условий труда для медицинских работников [1, 2, 3].

Условия труда, система материального стимулирования, характер взаимоотношений в коллективе оказывают выраженное влияние на удовлетворенность медицинских работников работой и, в конечном итоге, на ее результативность [4, 5, 6, 7, 8]. Согласно данным литературы, многие врачи не удовлетворены мерами материального стимулирования, назначаемыми в качестве вознаграждения за дополнительные обязанности [9, 10].

Цель. Изучить удовлетворенность работой врачей терапевтического и хирургического профиля в медицинских организациях различной формы собственности.

Материал и методы. С помощью специально разработанной анкеты проведен социологический опрос 404 врачей терапевтического и хирургического профиля, работающих в государственных и частных медицинских организациях города Воронежа. Определение репрезентативной выборки проводили по таблице В.И. Паниотто [11]. Средний возраст респондентов равен $41,2 \pm 13,2$ лет. Мужчи-

ны составили 40,8%, женщины - 59,2. На момент анкетирования 68,6% респондентов имели терапевтическую, а 31,4% - хирургическую специальность. Принявшие участие в исследовании врачи работали в государственных стационарных (40,2%) и амбулаторно-поликлинических (37,3%) медицинских организациях, в частных медицинских организациях трудились 22,5% респондентов. При этом 40,1% от числа всех врачей имели различные виды совместительства.

В работе применялись аналитический и математико-статистический методы исследования. Обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.1. и программы Microsoft Office Excel 2010, с расчетом относительных и средних величин, для сравнения различий использовались: t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера и χ^2 - критерий Пирсона с поправкой Йетса. Достоверными считались различия при значении $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно результатам опроса, 78,0% принявших участие в исследовании врачей были полностью или частично удовлетворены своей работой. Совсем не удовлетворены только 4,7% респондентов. Следует отметить, что часть (5,8%) врачей не смогли дать определенный ответ на этот вопрос (табл. 1).

Таблица 1
Распределение врачей по мнению об удовлетворенности своей работой в различных группах наблюдения (в %)

Table 1
Distribution of physicians according to their job satisfaction in different observation groups (in %)

Группы наблюдения		Варианты ответов				
		Да	Скорее да, чем нет	Скорее нет, чем да	Нет	Затрудняюсь ответить
Всего		38,9	39,1	11,5	4,7	5,8
Пол	мужчины	45,4	38,7	7,3	3,3	5,3
	женщины	34,6*	39,4	14,3*	5,6	6,1
Профиль специальности	терапевтический	37,0	36,6	15,1	4,5	6,8
	хирургический	43,2	44,8*	3,4*	5,2	3,4*
Медицинская организация	стационар	46,2	40,0	6,3	4,4	3,1
	поликлиника	24,0*	40,7	22,0*	6,0	7,3*
	частная (стац.)	37,5	62,5**			
	частная (амб.)	25,0*	50,0*/**		16,7*/**	8,3*

Примечание: * межгрупповые различия статистически значимы, $p < 0,05$

** межгрупповые различия с государственными медицинскими организациями статистически значимы, $p < 0,05$

Note: * intergroup differences are statistically significant, $p < 0.05$

** intergroup differences with state medical organizations are statistically significant, $p < 0.05$

Установлено, что мужчины статистически значимо чаще ($p < 0,05$) были полностью удовлетворены своей работой, чем женщины: в 45,4% против 34,6% случаев соответственно. Мнения по данному вопросу врачей терапевтического и хирургического профиля существенно не различались. Полностью удовлетворены работой 37,0% специалистов терапевтического профиля и 43,2% специалистов

хирургического профиля ($p > 0,05$). При этом врачи, имеющие специальность хирургического профиля, были более оптимистичны в этом вопросе.

На удовлетворенность своей деятельностью оказывало влияние и место работы. Так, в государственных и частных медицинских организациях статистически значимо были менее удовлетворены работающие в поликлиниках – 24,0%

против 46,2% и 25,0% против 37,5% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, общую положительную оценку удовлетворенности (да и скорее да, чем нет) давали чаще врачи частных медицинских организаций как стационарного, так и амбулаторного типа – 100% против 86,7% и 75% против 64,7% соответственно ($p < 0,05$).

Причины неудовлетворенности своей работой были весьма разнообразными (табл. 2). В большинстве случаев это недостаточный размер заработной платы (51,2 на 100 ответивших), несколько реже неудобный рабочий график (36,7), оснащённость медицинской организации (35,1) и низкий уровень организации труда (33,9).

Причины неудовлетворенности врачей своей работой в зависимости от пола и профиля специальности (на 100 ответивших)

Таблица 2

Reasons for dissatisfaction of physicians with their work depending on gender and specialty profile (per 100 respondents)

Table 2

Причины	Всего	Пол		Профиль специальности	
		мужчины	женщины	терапевтический	хирургический
Недостаточный размер заработной платы	51,2	54,4	50,4	52,5	52,0
Неудобный рабочий график	36,7	20,5	48,3*	21,4	44,3*
Слабая оснащённость оборудованием	35,1	28,6	40,2*	36,3	35,4
Низкий уровень организации труда	33,9	28,6	38,1*	25,6	38,4*
Характер отношений с коллегами	8,1	9,3	7,5	10,7	7,0
Характер отношений с руководством	7,7	6,1	8,8	6,7	8,3
Отсутствие перспектив карьерного роста	6,5	9,3	4,8*	1,3	8,8*
Другое	5,2	3,0	6,9*	1,3	7,0*

Примечание: * межгрупповые различия статистически значимы, $p < 0,05$

Note: * intergroup differences are statistically significant, $p < 0.05$

Кроме того, назывались такие причины неудовлетворенности своей работой, как характер отношений с коллегами и руководством.

Результаты исследования показали, что значимость причин неудовлетворенности своей работой различается среди мужчин и женщин. Так, для мужчин меньшее значение имеет рабочий график (20,5 против 48,3 на 100 ответивших, $p < 0,05$), уровень организации труда (28,6 против 38,1, $p < 0,05$), оснащённость медицинской организации оборудованием (28,6 против 40,2, $p < 0,05$).

Различия во мнении имели место между специалистами терапевтического и хирургического профиля. Для первых менее значимы были такие факторы как режим рабочий график (21,4 против 44,3 на 100 ответивших, $p < 0,05$), уровень организации труда (25,6 против 38,4, $p < 0,05$) и возможность карьерного роста (1,3 против 8,8, $p < 0,05$).

Нами проводилось сопоставление значимости причин неудовлетворенности врачей своей работой в зависимости от характера медицинской организации (табл. 3).

Установлено, что в государственных амбулаторно-поликлинических медицинских организациях врачи чаще не удовлетворены рабочим графиком (50,7 против 34,1 на 100 ответивших, $p < 0,05$), уровнем организации труда (50,7 против 22,4, $p < 0,05$), а

также характером отношений с руководством (12,7 против 4,9, $p < 0,05$).

Достаточно неожиданным оказалось то, что большинство врачей частных медицинских организаций были не удовлетворены размером заработной платы. Среди других причин они называли неудобный режим работы, проблемы в отношениях с руководством. Имело место статистически значимое различие между государственными и частными медицинскими организациями почти по всем позициям как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. При этом ряд причин недовольства в частных организациях отсутствовали.

Особо можно выделить отличия ответов врачей государственных и частных медицинских организаций по таким причинам, как размер заработной платы: в стационарах – 51,7 против 94,6 на 100 ответивших ($p < 0,05$), в поликлиниках – 51,7 против 80 ($p < 0,05$) соответственно. В государственных амбулаторных организациях врачи чаще были недовольны рабочим графиком (50,7 против 26,7, $p < 0,05$), уровнем организации труда (50,7 против 13,3, $p < 0,05$) и оснащённостью медицинской организации оборудованием (43,9 против 13,3, $p < 0,05$).

Одним из основных вопросов удовлетворенности медицинских работников является достаточность заработной платы. Как показали результа-

**Причины неудовлетворенности врачей своей работой в зависимости от характера
медицинской организации (на 100 ответивших)**

**Reasons for dissatisfaction of physicians with their work depending on the nature
of the medical organization (per 100 respondents)**

Причины	Всего	Государственные мед. организации		Частные мед. организации	
		стационар	поликлиника	стационар	поликлиника
Недостаточный размер заработной платы	51,2	51,7	51,7	94,6**	80,0*/**
Неудобный рабочий график	36,7	34,1	50,7*	40,0	26,7*/**
Слабая оснащённость оборудованием	35,1	39,0	43,9	40,0	13,3*/**
Низкий уровень организации труда	33,9	22,4	50,7*	20,0	13,3**
Характер отношений с коллегами	8,1	12,7	3,9*	40,0**	-
Характер отношений с руководством	7,7	4,9	12,7*	-	26,7*/**
Отсутствие перспектив карьерного роста	6,5	7,8	3,9*	-	-
Другое	5,2	3,9	5,9	-	-

*Примечание:** межгрупповые различия статистически значимы, $p < 0,05$

** межгрупповые различия с государственными медицинскими организациями статистически значимы, $p < 0,05$

Note: * intergroup differences are statistically significant, $p < 0.05$

** intergroup differences with state medical organizations are statistically significant, $p < 0.05$

ты проведенного исследования, только 39,4% (да – 9,7%, скорее да, чем нет – 29,7%) врачей были удовлетворены размером оплаты их труда и 20,5% - совсем не удовлетворены.

Следует отметить, что почти во всех группах наблюдения имела место небольшая доля опрошенных врачей различного возраста (от 8,1% до 11,2%) и пола (у женщин - 6,9%; у мужчин – 14,1%), которые считали свою зарплату вполне достаточной. Указанные показатели статистически значимо не различались по данным группам. Следует отметить, что среди врачей, работающих в частных поликлиниках, совсем не было полностью довольных своей зарплатой.

Чаще всего на вопрос об удовлетворенности заработной платой давали ответ «Да и скорее да, чем нет» врачи в возрасте до 30 лет (51,6%), а «Нет и скорее нет, чем да» - в возрасте 60 лет и старше (66,0%). По данным ответов были значимые различия между частными стационарами и поликлиниками по сравнению с государственными (12,3% против 33,3% и 37,5% против 25% соответственно, $p < 0,05$), а также между частными и государственными стационарами (12,3% против 31,3% и 37,5% против 20,6% соответственно, $p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, на удовлетворенность опрошенных врачей своей деятельностью оказывало влияние место работы. Врачи государственных и частных поликлиник были статистически значимо ($p < 0,05$) менее удовлетворены работой по сравнению с работающими в стационарах. Кроме того, общую положительную оценку удовлетворенности (да и скорее да, чем нет) давали чаще врачи частных медицинских организаций как стационарного, так и амбулаторного типа.

Причины неудовлетворенности своей работой были весьма разнообразными. В большинстве случаев это был недостаточный размер заработной платы (в 51,2 случаев на 100 ответивших), несколько реже неудобный рабочий график (36,7), низкая оснащённость медицинской организации (35,1) и уровень организации труда (33,9). Установлено, что только 39,4% опрошенных врачей удовлетворены размером оплаты их труда и 20,5% - были совсем не удовлетворены. Кроме того, назывались такие причины неудовлетворенности своей работой как характер отношений с коллегами и руководством.

Выявленные особенности удовлетворенности работой различных половозрастных групп врачей терапевтического и хирургического профиля в медицинских организациях различной формы собственности следует учитывать руководству при принятии формировании кадровой политики и корпоративной культуры.

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. Андреева Т.В., Кудрина В.Г., Трущелев С.А. Социально-гигиеническая характеристика жизненных ценностей медицинских работников // Человек и

- лекарство. Тезисы докладов. Серия: «Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2017. - С. 116. [Andreeva TV, Kudrina VG, Trushchelev SA. Social'no-gigienicheskaya harakteristika zhiznennykh cennostej medicinskih rabotnikov [Social and hygienic characteristics of life values of medical workers]. Chelovek i lekarstvo. Tezisy докладov. Seriya: «Biblioteka Rossijskogo nacional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo» [Man and medicine. Abstracts of reports. Series: «Library of the Russian National Congress «Man and medicine»]. M., 2017: 116. (In Russ.)). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29391071>
2. Гераськин Д.В. Коммуникативные игры сотрудников сферы здравоохранения // Вся жизнь - делу врачевания и просвещения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Омск, 2020. - С. 58-61. [Geras'kin DV. Kommunikativnye igry sotrudnikov sfery zdavoohraneniya [Communication games for healthcare professionals]. Vsaia zhizn' - delu vrachevaniya i prosveshcheniya. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [All life is the cause of healing and education. Materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation]. Omsk, 2020: 58-61 (In Russ.)].
 3. Кудрина В.Г., Садыкова Т.И., Липатова Е.Л., и др. Информационные технологии в современном дополнительном профессиональном образовании медицинских работников // Врач и информационные технологии. - 2022. - № 3. - С. 36-43. [Kudrina VG, Sadykova TI, Lipatova EL, et al. Informacionnye tekhnologii v sovremennom dopolnitel'nom professional'nom obrazovanii medicinskih rabotnikov [Information technologies in modern additional professional education of medical workers]. Vrach i informacionnye tekhnologii [Doctor and information technology]. 2022; 3: 36-43 (In Russ.)]. DOI: 10.25881/18110193_2022_3_36
 4. Черкасов С.Н., Костикова А.Ю. Удовлетворенность врачей государственных медицинских учреждений // Международный научно-исследовательский журнал. - 2017. - № 4-3. - С. 198-200. [Cherkasov SN, Kostikova AYU. Udovletvorennost' vrachej gosudarstvennykh medicinskih uchrezhdenij [Satisfaction of doctors of state medical institutions]. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal [International research journal]. 2017; 4-3: 198-200. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/udovletvorennost-vrachey-gosudarstvennykh-meditsinskih-uchrezhdeniy>
 5. Канева Д.А. Развитие мотивационных механизмов в управлении персоналом медицинских организаций различных форм собственности / Д.А. Канева: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: РУДН, 2019. - 25 с. [Kaneva DA. Razvitie motivacionnykh mekhanizmov v upravlenii personalom medicinskih organizacij razlichnykh form sobstvennosti [Development of motivational mechanisms in personnel management of medical organizations of various forms of ownership]. D.A. Kaneva: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.: RUDN, 2019: 25 (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-motivatsionnykh-mekhanizmov-v-upravlenii-personalom-meditsinskih-organizatsiy-razlichnykh-form-sobstvennosti-obzor-literatury>
 6. Богдан И.В. Новые подходы к позиционированию образа медицинского работника в диалоге с молодыми специалистами системы здравоохранения // Социология здоровья: уроки пандемии и контуры будущего здравоохранения. Труды III Форума с международным участием. М., 2021. - С. 45-47. [Bogdan IV. Novye podhody k pozicionirovaniyu obraza medicinskogo rabotnika v dialoge s molodymi specialistami sfery zdavoohraneniya [New approaches to positioning the image of a medical worker in a dialogue with young healthcare professionals]. Sociologiya zdorov'ya: uroki pandemii i kontury budushchego zdavoohraneniya. Trudy III Foruma s mezhdunarodnym uchastiem [Sociology of health: lessons from the pandemic and the contours of the future of healthcare. Proceedings of the III Forum with international participation]. M., 2021: 45-47 (In Russ.)]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=aqvvla>
 7. Hjalmarsson A, Östlund G, Asp M, et al. Matter of participation? A critical incident study of municipal care personnel in situations involving care-dependent older persons and emergency medical services. Int J Qual Stud Health Well-being. 2022; 17 (1): 2082062.
 8. Stokar YN, Pat-Horenczyk R. Effects of end-of-life care on medical health professionals: A dialectical approach // Palliat Support Care. 2022; 20 (1): 76-83.
 9. Волнухин А.В. Удовлетворенность медицинского персонала сети негосударственных поликлиник условиями труда // European Research. - 2017. - №1. - С. 91-93. [Volnuhin AV. Udovletvorennost' medicinskogo personala seti negosudarstvennykh poliklinik usloviyami truda [Satisfaction of medical personnel of the network of non-state polyclinics with working conditions] European Research [European Research]. 2017; 1: 91-93 (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/udovletvorennost-meditsinskogo-personala-seti-negosudarstvennykh-poliklinik-usloviyami-truda>
 10. Орел В.И. Актуальные проблемы оплаты труда в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Медицина и организация здравоохранения. - 2022. Т. 7, № 3. - С. 12-19. [Orel VI. Aktual'nye problemy oplaty truda v medicinskih organizatsiyah, okazyvayushchih pervichnyuyu mediko-sanitarnuyu pomoshch' [Actual problems of remuneration in medical organizations providing primary health care]. Medicina i organizatsiya zdavoohraneniya [Medicine and healthcare organization]. 2022; 7 (3): 12-19.] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-problemy-oplaty-truda-v-meditsinskih-organizatsiyah-okazyvayushchih-pervichnyuyu-mediko-sanitarnuyu-pomosch>
 11. Paniotto VI, Maksimenko V.S. Statistical analysis of sociological data. Kiev: Publishing House «KM Academy», 2004: 270.
 12. Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л. Привычная потеря беременности: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2020. - Т. 10, № 3. - С. 330-339. [Grudnickaya EN, Voskresenskij SL. Privychnaya poterya beremennosti: sovremennyy vzglyad na problemu (obzor literatury) [Habitual pregnancy loss: a modern view of the problem (literature review)]. Reproaktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa [Reproductive health. Eastern Europe.]. 2020; 10 (3): 330-339 (In Russ.)]. DOI: 10.34883/PI.2020.10.3.011
 13. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.11.2012 goda № 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po

profilyu «akusherstvo i ginekologiya (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij)». [Order of the Ministry of Health of Russia dated November 1, 2012 No. 572n "On approval of the Procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)"] (In Russ.)). <https://base.garant.ru/70352632/>

14. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 года № 590н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности». [Приказ Минздрава России от 07.11.2012 года № 590н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при самопроизвольном прерывании беременности». [Order of the Ministry of Health of Russia dated November 7, 2012 No. 590n "On approval of the standard for specialized medical care in case of spontaneous abortion".] (In Russ.)). <https://minzdrav.gov.ru/documents/8907-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoj-federatsii-ot-7-noyabrya-2012-g-590n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi-pri-samoproizvolnom-preryvanii-beremennosti>
15. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Кубицкая Ю.В. и др. Реабилитация женщин после хирургического преры-

вания беременности в первом триместре: чья ответственность? // Медицинский совет. – 2015. – №11 – С. 84-89. [Apolihina IA, Gorbunova EA, Kubickayai YuV et al. Reabilitatsiya zhenshchin posle hirurgicheskogo preryvaniya beremennosti v pervom trimestre: ch'ya otvetstvennost'? [Rehabilitation of women after surgical termination of pregnancy in the first trimester: whose responsibility?] // Medicinskij sovet [Medical advice]. 2015; 11: 84-89 p. (In Russ.)). <https://cyberleninka.ru/article/n/reabilitatsiya-zhenshin-posle-hirurgicheskogo-preryvaniya-beremennosti-v-pervom-trimestre-chya-otvetstvennost>

16. Радзинский В.Е., Алеев И.А., Бриль Ю.А., и др. Не развивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) // М.: Status Praesens, 2015. — 48 с. [Radzinskij VE, Aleev IA, Bril' YuA, et al. Nerazvivayushchayasya beremennost'. Metodicheskie rekomendacii MARS (Mezhdisciplinarnoj associacii specialistov reproduktivnoj mediciny) [Non-developing pregnancy. MARS (Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine) Guidelines] // M.: StatusPraesens, 2015: 48 p. (In Russ.)). <https://praesens.ru/files/2021/web/nerazber.pdf>

К 225 - ЛЕТИЮ ВИДНОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ВРАЧА ТЕРАПЕВТА КАРЛА КАРЛОВИЧА ЗЕЙДЛИЦА

ЕГОРЫШЕВА ИРИНА ВАЛЕНТИНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5936-8254, канд. ист. наук, ведущий научный сотрудник отдела истории медицины ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1, e-mail: egorysheva@rambler.ru

МОРОЗОВ АЛЕКСЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7724-2735, Scopus - Author ID: 8455076900, Web of Science Researcher ID: AAI-7096-2021, заместитель начальника медицинского управления ФТС России, Федеральная таможенная служба, Россия, 107842, Москва, ул. Новозаводская, д. 11/5; канд. мед. наук, доцент кафедры истории медицины Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Россия, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, e-mail: a0067138@yandex.ru

Реферат. Введение. В 2023 году исполняется 225 лет со дня рождения Карла Карловича Зейдлица – видного отечественного ученого-терапевта, профессора Медико-хирургической академии, одного из реформаторов медицинского образования и основоположника клинко-анатомического метода в российской медицине, основателя кафедры факультетской академической терапевтической клиники, близкого друга и биографа поэта В.А. Жуковского. **Цель настоящего исследования** - показать роль К.К. Зейдлица в развитии клинической медицины и образования в Российской Империи. Обращение к его памяти в юбилейный год позволяет сохранить преемственность поколений. **Материалы и методы.** В исследовании использованы общие методологические подходы для историко-медицинского исследования. Проведен анализ литературных источников по истории медицины, изучены статьи и материалы, раскрывающие приоритетность и значение трудов К.К. Зейдлица для медицинской науки и истории культуры России. **Результаты и их обсуждение.** Проанализирован вклад К.К. Зейдлица в борьбу с инфекционными заболеваниями в Российской Империи. К.К. Зейдлиц один из первых описал клинику и эпидемиологию лептоспироза. Возглавив терапевтическую клинику Санкт-Петербургской Медико-хирургической (ныне Военно-медицинской) академии, он одним из первых в России ввел в практику дифференциальную диагностику, методы физикального исследования, создал при клинике амбулаторию. Специально заказал в Европе микроскопы и открыл лабораторию. Ввел патологоанатомические исследования умерших пациентов и др. **Выводы.** В современной литературе имя К.К. Зейдлица в первую очередь связывается с написанным им первым подробным систематизированным жизнеописанием поэта В.А. Жуковского. Однако К.К. Зейдлицу принадлежат большие заслуги в области развития клинической медицины в России и ее преподавания, о которых следует напомнить читателю.

Ключевые слова: К.К. Зейдлиц, клиническая медицина, Императорская медико-хирургическая академия, Временный медицинский комитет, Устав Университета Святого Владимира (Киев).

Для ссылки: Егорышева И.В., Морозов А.В. К 225-летию видного отечественного врача терапевта Карла Карловича Зейдлица // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.138-143. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).138-143.

TO THE 225TH ANNIVERSARY OF THE PROMINENT RUSSIAN INTERNIST KARL KARLOVICH SEIDLITZ

EGORYSHEVA IRINA V., ORCID ID: 0000-0001-5936-8254, C. Hist. Sci., leading researcher of the Department of history of medicine and public health of N.A. Semashko National Scientific Research Institute of Public Health, 12, bld. 1, Vorontsovo Pole, Moscow, 105064, Russian Federation, e-mail: egorysheva@rambler.ru

MOROZOV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0001-7724-2735, Scopus - Author ID: 8455076900, Web of Science - Researcher ID: AAI-7096-2021; Deputy Head of the Medical Department of the FCS of Russia, Federal Customs Service, Russia, 107842, Moscow. Novozavodskaya str., 11/5; C. Med. Sci., Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Department of History of Medicine, Address: 6, Miklukho-Maklaya Str., 117198 Moscow, Russian Federation, e-mail: a0067138@yandex.ru

Abstract. Introduction. 2023 marks the 225th anniversary of the birth of Karl Karlovich Seidlitz, a prominent Russian scientist, internal medicine doctor, professor of the Medical and Surgical Academy, one of the reformers of medical education and the founder of the clinical and anatomical method in Russian medicine, the founder of the department of the Faculty academic therapeutic Clinic, a close friend and biographer of the poet V.A. Zhukovsky. **Aim.** Is to show the role of K.K. Seidlitz in the development of clinical medicine and education in the Russian Empire. The appeal to his memory in the jubilee year allows us to preserve the continuity of generations. **Material and methods.** The study uses general methodological approaches for historical and medical research. The analysis of literary sources on the history of medicine is carried out, articles and materials revealing the priority and importance of the works of K.K. Seidlitz for medical science and the history of culture of Russia are studied. **Results and discussion.** The contribution of K.K. Seidlitz to the fight against infectious diseases in the Russian Empire is analyzed. K.K. Seidlitz was one of the first to describe the clinic and epidemiology of leptospirosis. Having headed the therapeutic clinic of the St. Petersburg Medical and Surgical (now Military Medical) Academy, he was one of the first in Russia to introduce differential diagnostics, methods of physical research, created an outpatient clinic and a laboratory at the clinic for conducting research using

microscopes discharged from Paris, introduced pathoanatomical studies of deceased patients, etc. **Conclusion.** In modern literature, the name of K.K. Seidlitz is primarily associated with the first detailed in modern literature, the name of K.K. Seidlitz is primarily associated with the first detailed systematized biography of the poet V.A. Zhukovsky written by him. However, K.K. Seidlitz has great merits in the field of the development of clinical medicine in Russia and its teaching, which the reader should be reminded of.

Keywords: K.K. Seidlitz, clinical medicine, Imperial Medical and Surgical Academy, Temporary Medical Committee, Charter of the University of St. Vladimir (Kiev).

For reference: Yegorysheva IV, Morozov AV, To the 225th anniversary of the prominent Russian internist Karl Karlovich Seidlitz. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023. 16(4): 138-143.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).138-143.

Введение. В 2023 году исполняется 225 лет со дня рождения Карла Карловича Зейдлица – видного отечественного ученого-терапевта, профессора Медико-хирургической академии. В современной литературе его имя в первую очередь связывается с написанным им первым подробным систематизированным жизнеописанием поэта В.А. Жуковского. Однако К.К. Зейдлицу принадлежат большие заслуги в области повышения уровня преподавания медицины в России, о которых следует напомнить читателю. О том, что труды К.К. Зейдлица получили широкую известность и признание его современников

(Н.И. Пирогова, Н.Ф. Здекауэра), свидетельствует также обилие упоминаний о нем в энциклопедиях и словарях дореволюционной России. Сегодня работы К.К. Зейдлица представляют интерес не только для литературоведов, но и для историков медицины, о чем свидетельствует рассмотрение его заслуг в опубликованной в 2020 году книге В.И. Бородулина «Клиника внутренних болезней в Российской империи. История в лицах» [1]. Подробный и объективный анализ наследия К.К. Зейдлица содержится также в книге Пупкевич – Диаманта Я.С. и Кузнецова И.А. «Карл Карлович Зейдлиц и его время» (2003) [2].

Цель настоящего исследования - показать роль К.К. Зейдлица в развитии клинической медицины и образования в Российской Империи. Обращение к его памяти в юбилейный год позволяет сохранить преемственность поколений.

Материалы и методы. В исследовании использованы общие методологические подходы для историко-медицинского исследования. Проведен анализ литературных источников по истории медицины, изучены статьи и материалы, раскрывающие приоритетность и значение трудов К.К. Зейдлица для медицинской науки и истории культуры России.

Результаты и их обсуждение. К.К. Зейдлиц родился в Ревеле (Таллине) 6 (17) марта 1798 году в немецкой дворянской семье. В 1815 году, будучи круглым сиротой, при поддержке местных меценатов он поступил на медицинский факультет Дерптского университета. Окончив учебу с золотой медалью, он уже через год, (в декабре 1821 года) защитил диссертацию «De praecipuis oculorum morbis inter Esthonos obviis» (О глазных болезнях, встречаемых у эстонцев) на степень доктора медицины. Рассматривая причины развития глазных болезней при различных заболеваниях (ревматизме, скарлатине, роже, оспе и др.), К.К. Зейдлиц впервые продемонстрировал

связь патологических явлений с общими изменениями организма [3].

В годы учебы в Дерпте происходит знакомство К.К. Зейдлица с В.А. Жуковским, которое в дальнейшем переросло в близкую дружбу. К.К. Зейдлиц неоднократно оказывал медицинскую помощь семье поэта [4].

В 1822 году он был зачислен на действительную службу ординатором

в Санкт-Петербургский военно-морской госпиталь. Здесь ему пришлось много заниматься глазными и инфекционными болезнями. В связи с вспышками конъюнктивита среди нижних чинов флота он был командирован в Кронштадский (1822 году), а затем

в Оранненбаумский (1823, 1825 гг.) госпитали. Следует отметить, что до переезда в Петербург К.К. Зейдлиц очень плохо знал русский язык. В первые годы работы в морском госпитале он учил русский и французский языки. Большинство работ К.К. Зейдлица было опубликовано на немецком языке.

До начала 20-х годов XIX столетия холера не была известна в Европе. В 1823 году эпидемия холеры из Персии была занесена в Астрахань. На помощь астраханским врачам были направлены чиновники Канцелярии гражданского генерал-штаб-доктора, профессора Медико-хирургической академии С.Ф. Хотовицкий и О.Ф. Калинин. Туда же для участия в проведении срочных противоэпидемических мероприятий среди матросов, находящихся в Астрахани, был командирован и К.К. Зейдлиц, пробывший в Астрахани до конца 1824 года и составивший (на немецком языке) описание клиники и эпидемиологии холеры бушевавшей в Астрахани (Bericht über die orientalische Brechruhr, welche in Astrachan vom 9 Sept. 7 Oct. des J. 1823 herrschte).

Значительно позднее, в 1838 году, дополнив данные об астраханской холере наблюдениями во время эпидемии холеры в Петербурге 1831 году, К.К. Зейдлиц опубликовал в трудах Общества практических врачей Санкт-Петербурга исследование «Формы холеры в флотском экипаже в 1831 году в Петербурге» на немецком языке. (Form der Cholera unter Flotienmanschaft im Jahren Heikunde von einer Gesellschaft praktischer Aerzte zu St.Peterburg. – VI Sammlung, 1838. S. 84).

За самоотверженную борьбу с эпидемией холеры К.К. Зейдлиц в 1825 году был отмечен в указе Сената, а в 1831 году орденом св. Владимира.

В 1825 г. он безуспешно пытался получить зарубежную командировку для «слушания лекций веду-

щих ученых и ознакомления с работой их клиник» [2]. Не получив желаемого, он в 1826 году увольняется с военной службы и первоначально сопровождает В.А. Жуковского в Эмс (Бад-Эмс) для лечения водами, а затем в качестве личного врача графа Александра Петровича Толстого совершает вместе с ним поездку по Европе. Получив щедрое вознаграждение, он уже самостоятельно стажирется в клиниках Парижа, Монпелье, Генфе, Пизы, где знакомится с последними научными достижениями в области медицины, в том числе со стетоскопом, изобретенным в 1816 года Рене Лаэннеком.

Война, начавшаяся в 1828 года между Россией и Османской империей, заставила

К.К. Зейдлица вернуться в Россию. Причиной войны стало нарушение мирного договора 1826 года. Турецкое правительство, вопреки договору, закрыло пролив Босфор для русских кораблей. Вернувшись в Россию, К.К. Зейдлиц добровольцем поступил на военную службу и в мае 1829 года был направлен в действующую армию главным врачом временного подвижного госпиталя при штабе 2-й Дунайской армии под командованием генерал-фельдмаршала И.И. Дибича. Там он встретил знакомых ему по Дерптскому университету врачей – В.И. Даля и Ф.А. Паукера. За то время, что госпиталь находился под руководством К.К. Зейдлица, через него прошло свыше 13 тысяч раненых и больных.

Записки К.К. Зейдлица об этом периоде были опубликованы в журнале «Русский архив» в 1878 году [5]. Как свидетельствуют эти работы, неправильно организованная медицинская помощь стала одной из причин широкого распространения инфекционных заболеваний в русской армии (чумы, малярии, холеры, дизентерии, лептоспироза и др.). Страшным бедствием для русской армии стала эпидемия чумы. Как писал К.К. Зейдлиц в записках о русско-турецкой войне: «Уход за ранеными и больными и, особенно, их транспортировка были затруднены. Из 300 докторов с учеными степенями, начавшими войну, 200 в связи с эпидемией чумы уже были отправлены на тот свет, а оставшаяся сотня вскоре последовала за ними. Вновь прибывшая молодежь не знала, как приняться за больных». Наряду с критикой армейской санитарной службы К.К. Зейдлиц в своих записках предлагал способы улучшения врачебно-санитарного обеспечения русской армии.

К.К. Зейдлиц и его коллеги тяжело переболели «перемежающейся лихорадкой». На основании анализа описанной в записках клинической картины заболевания современные авторы приходят к выводу, что это было первое изложение К.К. Зейдлицем клиники и эпидемиологии лептоспироза [2].

Успешные действия русской армии в Болгарии, Закавказье, на северо-востоке Анатолии заставили турецкое правительство запросить мира, уступив России значительную территорию побережья Черного моря. В 1829-1830 гг. К.К. Зейдлиц служил в Константинополе врачом русского посольства, возглавляемого графом А.Ф. Орловым. Там же он составил медико-топографическое описание Кон-

стантинополя, опубликованное в «Дерптском ежегоднике» в 1836 году.

К.К. Зейдлиц в декабре 1830 г. был назначен главным врачом Санкт-Петербургского военно-морского госпиталя и старшим инспектором Петербургского морского порта. Одновременно он весьма успешно занимался частной практикой.

В 1835 году характер деятельности К.К. Зейдлица неожиданно резко меняется. К этому времени он приобрел высокий авторитет как врач, организатор здравоохранения, ученый, автор сочинений по проблемам эпидемиологии, глазных и сердечных заболеваний, содержащих полезные сведения по части медицины. Показательно, что в мае 1835 года во время поездки по Германии великой княгини Елены Павловны, К.К. Зейдлиц имел поручение сопроводить ее. Прусский король Вильгельм III за заслуги К.К. Зейдлица в области медицины наградил его орденом «Красного орла».

В сентябре 1835 году при осмотре генерал-штаб-доктором флота А.И. Гассингом морской казармы К.К. Зейдлиц оказался не в военной форме, а в партикулярном платье, за что получил выговор. Не снеся оскорбления, К.К. Зейдлиц подал прошение об увольнении. Узнав о происшедшем, президент Императорской Медико-хирургической академии Я.В. Виллие предложил ему возглавить профессорскую кафедру в академии.

В 1836 году К.К. Зейдлиц, согласно приказу министра внутренних дел Д.Н. Блудова, минуя процедуру утверждения Конференцией академии, становится ординарным профессором и руководителем (1836-1847) кафедры академической терапевтической клиники. 5 августа 1836 г. К.К. Зейдлиц был избран членом Ученого совета академии. Возглавлявший до этого времени кафедру профессор П.А. Чаруковский был переведен в московский филиал академии [6].

В 1837 году К.К. Зейдлиц создал нештатную клинику, в которой преподавание велось у постели больного. Внедрял в практику применения физических методов обследования пациента (перкуссии, аускультацию) и термометрию. В терапевтической клинике при обследовании больных им вводилась исследования крови и мочи. К.К. Зейдлиц также сумел организовать амбулаторию для приходящих больных, где в отличие от клиник, студентам можно было показать разнообразные формы заболеваний внутренних органов. В своей клинике К.К. Зейдлиц организовал лабораторию, выписав из Франции специально для нее микроскопы.

Как писал ученик К.К. Зейдлица видный терапевт-клиницист, учредитель и председатель Русского общества охранения народного здоровья профессор Н.Ф. Здекауэр, «Этот гениальный учитель, далеко опередивший свое время, имел огромное влияние на поднятие уровня образовательного ценза слушателей Императорской Медико-хирургической академии и русских врачей вообще... Он первый читал нам прикладную семиотику, первый познакомил нас с объективными способами исследования посредством выслушивания, постукива-

ния, измерения и химического исследования выделений и отбросов организма, первый показал нам в микроскопе кровяные шарики, мочевиные кристаллы, объяснил значение объективных признаков болезни, учил дифференциальному диагнозу, объяснял при вскрытиях умерших анатомический характер болезней и в своем классическом отчете оставил неподражаемый образец учено-практического труда» [7].

Упомянутый Н.Ф. Здекауэр «Отчет о занятиях в терапевтической клинике Медико-хирургической академии в течение 1839 -1840 учебного года» был признан одной из наиболее ценных научных работ К.К. Зейдлица, опередивших свое время. В первой части «Отчета» были обоснованы наиболее важные принципы медицинского образования. Среди перечисляемых задач преподавания говорилось о необходимости обращать внимание студентов на явления, происходящие как в больном, так и в здоровом организме, обучать анатомической диагностике, заботиться не столько даже о том, чтобы передать свои знания ученику, сколько заставить думать его самого.

Вторая часть «Отчета» фактически являлась курсом клинических лекций по основным разделам внутренней медицины. Используя данные физиологии, патологической анатомии, фармакологии, К.К. Зейдлиц обосновывал патогенеза и способы лечения заболеваний внутренних органов. В «Отчете» он впервые подробно описал характерные симптомы инфекционной желтухи (лептоспироза). Он также предположил, что миндалины являются воротами для многих инфекций; указал на циклический ход целого ряда инфекционных заболеваний; отметил зависимость клинической картины брюшного тифа от возраста больного и т.д. [8].

К.К. Зейдлиц выступал против использования таких ослабляющих способов лечения лихорадки, как кровопускания, рвотные, слабительные средства, и настоятельно рекомендовал укрепляющие способы лечения. Как отмечено в книге профессора Саратовского университета Н.Н. Кирикова, «при чахотке легких Зейдлиц усиленно рекомендовал лечение укрепляющее и предупредительно-гигиеническое: усиленное питание, тресковый жир, что является большой заслугой для времени «антифлогоза и кровопусканий» [9]. К.К. Зейдлиц первым в России высказал мысль о возможности применения искусственного пневмоторакса при легочном туберкулезе. По словам Н.Ф. Здекауэра, «несмотря на огромную смертность чахоточных в больничной обстановке, в клинике профессора Зейдлица уже тогда наблюдались примеры исцеленности чахотки...».

Заслугой К.К. Зейдлица является также и то, что он обратил внимание клиницистов на терапевтическое влияние значение лихорадки. В клинике К.К. Зейдлица впервые была введена физиотерапия. Так, при лечении тифов он предлагал использовать гидротерапию (теплые ванны). При этом был противником модной в то время гомеопатии [10].

К.К. Зейдлиц много сделал для повышения эффективности подготовки врачей. Терапевтическая клиника К.К. Зейдлица находилась в ветхом деревянном здании, неотопливаемом в зимнее время. В этих условиях учить студентов аускультации и перкуссии на больных было невозможно. К.К. Зейдлиц добился передачи каменного двухэтажного здания Военно-морского госпиталя для терапевтической и хирургической клиник. По настоянию К.К. Зейдлица для раздачи студентам в академии начали печатать лекции профессоров. По его предложению в целях усовершенствования в области терапии и хирургии выпускники академии стали прикомандировываться к военно-сухопутным госпиталям, где работали под руководством клинических профессоров.

К.К. Зейдлиц был сторонником патологоанатомических исследований умерших в его клинике пациентов. Для установки посмертного диагноза он привлекал студентов. К.К. Зейдлиц считал, что сравнение прижизненного диагноза с результатами вскрытия способствует совершенствованию диагностики и развитию клинического мышления. Прозектором в клинике работал Н.Ф. Здекауэр, читавший лекции по патологической анатомии, а для патологоанатомических исследований приглашался Н.И. Пирогов.

Следует отметить, что за исключением городов Бонна и Вены в университетских клиниках Европы патологоанатомические исследования не проводились.

Интересно, что К.К. Зейдлиц также был другом Н.И. Пирогова, хотя и не всегда был согласен с ним. Именно через К.К. Зейдлица Н.И. Пирогов получил первоначальное приглашение занять освободившуюся кафедру хирургии в академии [11].

Н.И. Пирогов высоко оценивал работы К.К. Зейдлица: «...читал я и вашу критику моих взглядов, не без улыбки, а также и ваше мнение о происхождении чумы» [12].

Реформа медицинского образования в XIX в. потребовала введения новых требований к обучающимся. В качестве площадки для отработки новых подходов был выбран университет в городе Киеве (Св. Владимира) [13]. Началась разработка нового Устава учебного заведения. Для разработки Устава учебного заведения был создан Временный медицинский Комитет. В его состав вошел и К.К. Зейдлиц, считавшийся одним из лучших специалистов по организации высшего образования [14].

Карл Карлович Зейдлиц был также одним из самых близких друзей К.М. Бэра [15]. В 1846 году он совместно с К.М. Бером, при участии Н.И. Пирогова был инициатором организации Института практической анатомии. В институте преподавание анатомии велось на трупах, была возможность изучать ткани организма человека под микроскопом [16].

В 1846 года К.К. Зейдлиц по состоянию здоровья вышел в отставку. Военный министр назначил ему пенсию в размере 2/3 жалованья. Конференция избрала его почетным членом академии. К.К. Зейдлиц проживал в Дерпте и в своем поместье неподалеку от Дерпта. В последние годы жизни он

много времени уделял сельскому хозяйству, продолжал следить за новинками в науке, не забывал и деятельность в области литературы. К.К. Зейдлиц работал над созданием Лифляндского вольно-экономического общества. Он принимал деятельное участие в работе Общества истории и древности Остзейского края в Риге и Эстляндского литературного общества в Ревеле.

В.А. Жуковский, поддерживавший тесную дружбу и постоянную переписку с К.К. Зейдлицем, назначил его своим душеприказчиком. Переписка К.К. Зейдлица с В.А. Жуковским сохранилась и активно используется литературоведами. Широко известность получила написанная К.К. Зейдлицем по его воспоминаниям биография В.А. Жуковского — «Жизнь и поэзия Жуковского по неизданным источникам и личным воспоминаниям». Издание 1883 года было приурочено к юбилею В.А. Жуковского и явилось его первым полным и систематизированным жизнеописанием [17].

К.К. Зейдлиц умер 6 февраля 1885 г. и был похоронен в Ревеле (Таллине).

Выводы. В современной литературе имя К.К. Зейдлица в первую очередь связывается с написанным им первым подробным систематизированным жизнеописанием поэта В.А. Жуковского. Однако К.К. Зейдлицу принадлежат большие заслуги в области развития клинической медицины в России и ее преподавания, о которых следует напомнить читателю.

Как было сказано в книге В.И. Бородулина, К.К. Зейдлиц «явился одним из пионеров применения физических и лабораторных методов диагностики и одним из основоположников клинко-анатомического метода в отечественной медицине. Клиника Зейдлица была первой вполне «европейской» терапевтической клиникой в России, и сам он пользовался европейской известностью» [1].

Следует добавить, что К.К. Зейдлиц являлся почетным членом Российской и Французской академий, почетным доктором парижского и копенгагенского университетов, действительным членом многих российских и зарубежных научных обществ.

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. Бородулин В.И. Клиника внутренних болезней в Российской империи. История в лицах // Москва: Лакуэр, 2020. – С. 36-38. [Borodulin V.I. Klinika vnutrennih boleznej v Rossijskoj imperii. Istoriya v licah [Clinic of internal diseases in the Russian Empire. History in persons]. Moscow: Lakuer [Moscow: Lacouer]. 2020; 36-38 (In Russ.).]

2. Пупкевич – Диамант Я.С., Кузнецов И.А. Карл Карлович Зейдлиц и его время // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 220 с. [Pupkevich – Diamant YaS, Kuznecov IA. Karl Karlovich Zejdlic i ego vremena [Karl Karlovich Seidlitz and his time]. SPb. 2003; 220 p. (In Russ.).]
3. Зейдлиц Карл Карлович // Энциклопедический словарь Брокгауза и Эфрона: [в 86 т.] / под ред. К.К. Арсеньева СПб.: типо-литография И.А. Эфрона. Т. XXII: Жилы-Земпахъ 1894. - С. 380. [Zejdlic Karl Karlovich [Sejdlic Karl Karlovich]. Enciklopedicheskiy slovar' Brokgauza i Efrona: [v 86 t.] / pod red. K.K. Arsen'eva SPb.: tipo-litografiya I.A. Efrona. T. XXII: Zhily-Zempah [Encyclopedic dictionary of Brockhaus and Efron: [in 86 volumes] / edited by K.K. Arsenyev St. Petersburg: typolithography of I.A. Efron. Vol. XXII: Veins-Zempakh]. 1894: 380. (In Russ.).]
4. Зейдлиц Карл Карлович // Сборник Императорского Русского Исторического Общества. Азбучный указатель имен русских деятелей для Русского Биографического Словаря [в 148 т.] / Печ. под набл. Г.Ф. Штендмана СПб.: Императорская Академия наук. Т. 60: Ч.1 (А-Л) 1887. - С. 273. [Zejdlic Karl Karlovich [Sejdlic Karl Karlovich]. Sbornik Imperatorskogo Russkogo Istoricheskogo Obshchestva. Azbuchnyj ukazatel' imen russkih deyatelej dlya Russkogo Biograficheskogo Slovary [v 148 t.] / Pech. pod nabl. G.F. Shtendmana SPb.: Imperatorskoj Akademii nauk. T. 60: Ch.1 (A-L) [The Collection of the Imperial Russian Historical Society. Russian Biographical Dictionary Alphabetical index of names of Russian figures [in 148 t.] / Oven. under the name of G.F. Shtendman St. Petersburg: Imperial Academy of Sciences. Vol. 60: Part 1 (A-L)]. 1887: 273. (In Russ.).]
5. Воспоминания доктора Зейдлица о турецком походе 1829 г. в письмах к друзьям // Русский Архив. - 1878. вып. 5 - С.88-113. [Vospominaniya doktora Zejdlica o tureckom pohode 1829 g. v pis'mah k druz'yam [Memoirs of Dr. Seidlitz about the Turkish campaign of 1829 in letters to friends]. Rusckij Arhiv [Russian Archive Books]. 1878; (5): 88-113. (In Russ.).]
6. Фарбер В.Б. К.К. Зейдлиц как клиницист // Клиническая медицина. - 1958. - Т. 36, вып. 1 - С. 154-158. [Farber VB. K.K. Zejdlic kak klinicist [K.K. Seidlitz as a clinician]. Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]. 1958; 36(1): 154-158. (In Russ.).]
7. Здекауер Н.Ф. Русская старина // Императорская Санкт-Петербургская Медико-хирургическая академия, 1891. № 4. - С. 37, 117- 132. [Zdekauer N.F. Russkaya starina [Zdekauer N.F. Russian antiquity]. Imperatorskaya Sankt-Peterburgskaya Mediko-hirurgicheskaya akademiya [Imperial St. Petersburg Medical and Surgical Academy]. 1891; 4: 37, 117- 132. (In Russ.).]
8. Зейдлиц К.К. Отчет о занятиях в терапевтической клинике Медико-хирургической академии в течение 1839 - 1840 учебного года. Записки по части врачебных наук // Императорская Санкт-Петербургская Медико-хирургическая академия, 1841. Кн. 2. - С.110-142, Кн.3. - С. 1-136, Кн. 4. - С. 1-100. [Zejdlic K.K. Otchet o zanyatiyah v terapevticheskoj klinike Mediko-hirurgicheskoy akademii v techenie 1839 -1840 uchebnogo goda. Zapiski po chasti vrachebnyh nauk [Report on classes at the therapeutic clinic of the Medical and Surgical Academy during the 1839-1840 academic year. Notes on the part of medical sciences]. Imperatorskaya Sankt-Peterburgskaya Mediko-hirurgicheskaya akademiya [Imperial St. Petersburg

- Medical and Surgical Academy]. 1841; Book 2:110-142, Book 3:1-136, Book 4: 1-100. (In Russ.).
9. Кириков Н.Н. Материалы к истории русской клиники: Ученая и учебная деятельность проф. К. Зейдлица (Кauf. Akad. tarapevt. kliniki, S.-Peterburg, 1836-1846 гг.) // Саратов: Типография Союза печатного дела, 1916. - 65 с. [Kirikov NN. Materialy k istorii russkoj kliniki: Uchenaya i uchebnaya deyatel'nost' prof. K. Zejdlica (Kaf. Akad. tarapevt. kliniki, S.-Peterburg, 1836-1846 gg.)] [Materials for the History of the Russian clinic: Scientific and educational activities of Prof. K.Seidlitz (Faculty of the Academy of Sciences. therapist. clinics, St. Petersburg, 1836-1846)]. Saratov: Tipografiya Soyuza pechatnogo dela [Saratov: Printing House of the Union of Printing]. 1916; 65 p. (In Russ.).
 10. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (1798-1998) / гл. ред. Ю.Л. Шевченко. СПб.: Наука, 1998. - С.117. [Professora Voenno-medicinskoj (Mediko-hirurgicheskoj) akademii (1798-1998) / gl. red. YuL Shevchenko [Professors of the Military Medical (Medico-Surgical) Academy (1798-1998) / Editor-in-chief Yu.L. Shevchenko]. SPb.: Nauka [SPb: Science]. 1998; 117 (In Russ.).]
 11. Павловский Е.Н. Академик К.М. Бэр и Медико-хирургическая академия // Ленинград: Изд-ва Акад. наук СССР, 1948. - 216 с. [Pavlovskij EN. Akademik K.M. Ber i Mediko-hirurgicheskaya akademiya [Academician K.M. Behr and the Medical and Surgical Academy]. Leningrad: Izd-va Akad. nauk SSSR [Leningrad: Publishing House of the Academy of Sciences of the USSR]. 1948; 216 p. (In Russ.).]
 12. Севастопольские письма Н.И. Пирогов 1854-1855 / под ред. Ю.Г. Малиса, СПб.: типография М. Меркушева, 1907. - С. 177. [Sevastopol'skie pis'ma N.I. Pirogov 1854-1855] [Sevastopol letters of N.I. Pirogov 1854-1855]. Pod red. Yu.G. Malisa. SPb.: tipografiya M. Merkusheva [edited by Yu.G. Malis. SPb house of M. Merkushev]. 1907: 177 (In Russ.).]
 13. Горелова Л.Е. Организация медицинского факультета при университете Св. Владимира в Киеве - этап единой реформы медицинского образования в российской империи // Российская академия медицинских наук. Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. - 2013. № S1 - С. 50-52. [Gorelova LE. Organizaciya medicinskogo fakul'teta pri universitete Sv. Vladimira v Kieve - etap edinoj reformy medicinskogo obrazovaniya v rossijskoj imperii [Organization of the Medical Faculty at the University of St. Vladimir in Kiev - the stage of the unified reform of medical education in the Russian Empire]. Rossijskaya akademiya medicinskih nauk. Byulleten' nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya [Russian Academy of Medical Sciences. Bulletin of the National Research Institute of Public Health]. 2013;(S1): 50-52. (In Russ.).]
 14. Сточик А.М., Затравкин С.Н., Горелова Л.Е., Игнатъев В.Г. Подготовка и введение в действие Устава Университета Святого Владимира (Киев), 1842. 2. Проект К.К. Зейдлица и его практическая реализация // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 2002. № 3. - С. 54-57. [Stochik AM, Zatravkin SN, Gorelova LE, Ignat'ev VG. Podgotovka i vvedenie v dejstvie Ustava Universiteta Svyatogo Vladimira (Kiev), 1842. 2. Proekt K.K. Zejdlica i ego prakticheskaya realizaciya [Preparation and enactment of the Charter of the University of St. Vladimir (Kiev), 1842. 2. The project of K.K. Seidlitz and its practical implementation]. Problemy social'noj gigieny i istoriya mediciny [Problems of social hygiene and the history of medicine]. 2002; (3): 54-57. (In Russ.).]
 15. Назаров А.Г., Цуцкин Е.В. Карл Максимович Бэр, 1792-1876 / отв. ред. В. В. Бабков. М.: Наука 2008. - С. 359. [Nazarov AG, Cuckin EV. Karl Maksimovich Ber, 1792-1876 / otv. red. VV. Babkov [Karl Maksimovich Ber, 1792-1876 / red. VV. Babkov]. M.: Nauka [M.: Science]. 2008; 359 (In Russ.).]
 16. Самойлов В.О. История российской медицины // Москва: Эпидавр, 1997. - С. 98. [Samojlov VO. Istoriya rossijskoj mediciny [History of Russian medicine]. Moskva: Epidavr [Moscow: Epidaur]. 1997; 98. (In Russ.).]
 17. Зейдлиц К.К. Жизнь и поэзия В.А.Жуковского 1783-1852: По неизданным источникам и личным воспоминаниям К.К. Зейдлица // Издание редакции Вестник Европы.- Санкт-Петербург. Типография М.М. Стасюлевича, 1883. - 259 с. [Zejdlic KK. Zhizn' i poeziya V.A.Zhukovskogo 1783-1852: Po neizdannym istochnikam i lichnym vospominaniyam K.K. Zejdlica [The Life and Poetry of V.A.Zhukovsky 1783-1852: According to unpublished sources and personal memoirs of K.K. Seidlitz]. SPb.: Izdanie redakcii Vestnik Evropy [St. Petersburg: Edition of the editorial office of the Bulletin of Europe]. 1883; 259 p. (In Russ.).]

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 16, выпуск 4, 2023

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф.Сафаровой*

Верстка *А.Н.Бохон*

Корректор *С.В.Амирханова*

Формат 60x84 $\frac{1}{8}$ (A4). Дата выхода 29.08.2023

Усл.печ.л. 16,04. Тираж 300 экз. Заказ 22-63

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен в редакции журнала ООО ММЦ «Современная клиническая медицина»,
420043, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Вишневского, 57-83
и напечатан в типографии Orange-K,
420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Галактионова, 14

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 16, issue 4, 2023

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – C.F.Safarova.

Page make-up – A.N.Bokhon. Proofreader – S.V.Amirkhanova

Format 60x84 $\frac{1}{8}$ (A4). Release date 29.08.2023

Conventional printer's sheet 16,04. Circulation – 300 copies. Order 22-63

Free price

Original make-up page is made by Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd,
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57-83
and printed by the printing house Orange-K,
420015, Republic of Tatarstan, Kazan, Galaktionova str., 14

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей, научных работников, на специализированных конференциях и выставках в России, ближнем и дальнем зарубежье.

Электронная версия журнала, состав редакционной коллегии и редакционного совета, а также правила для авторов и рецензентов размещены в свободном доступе на сайтах:
www.vskmjournal.org, www.kazangmu.ru, e-library.ru, cyberleninka.ru,
twitter.com/vskmjournal

Глубокоуважаемый (-ая) коллега!
Рецензируемый журнал "**Вестник Современной Клинической Медицины**" издается с 2008 г.
на русском и английском языках.

Показатель журнала в рейтинге SCIENCE INDEX за 2019 год – **2,039** !
Место журнала в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» – **33** !

Журнал включен в **Перечень ВАК с 2012 года**. http://perechen.vak2.ed.gov.ru/edition_view/1068
Журнал включен в SCOPUS с апреля 2021 года. <https://www.elsevierscience.ru/products/scopus/>
[Список российских журналов, индексируемых в Scopus \(скачать в формате xls, обновлён - июнь 2021 г.\)](#)

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ):

Импакт-фактор РИНЦ (двухлетний) = 0,728 (по состоянию на 01.02. 2023 г.)

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

http://elibrary.ru/title_profile.asp?id=27925

В журнале «**Вестник Современной Клинической Медицины**» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера по научному направлению:

14.00.00 Медицинские науки:

При тщательном соблюдении всех Правил для авторов – срок публикации 2 месяца.
ВАЖНО! – Предоставляйте статьи, оформленные согласно **ПРАВИЛАМ ДЛЯ АВТОРОВ**:
<http://vskmjournals.org/ru/pravila.html>

Редакция журнала проводит рецензирование статей.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ журнала – <http://www.vskmjournals.org>

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство – ПИ № ФС77-53842.

Журнал зарегистрирован в Centre International de l'ISSN: ISSN – **2071-0240 (Print);**

ISSN – 2079-553X (On line)

Журнал представлен в международных базах данных: **Ulrich's Periodical Directory (США),** (Ulrich's, <http://ulrichsweb.com>), БД **CABI. (Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases (Online)** **CAB Abstracts (Commonwealth Agricultural Bureaux) Global Health), SCOPUS.**

Журнал подготовлен для регистрации в **Web of Science** и **PubMed**.

Статьям присваивается **DOI (digital object identifier)** – цифровой идентификатор объекта.

DOI принят в англоязычной научной среде для обмена данными между учёными.

DOI журнала (префикс): 10.20969/VSKM.

Полные тексты статей журнала размещены на сайте:

<http://vskmjournals.org/ru/vypuski-zhurnala.html>

Редакция благодарит постоянных авторов журнала «Вестник Современной Клинической Медицины» и приглашает авторов и рекламодателей к сотрудничеству!

Перечень одновременно направляемых в редакцию документов в электронном виде:

1. Статья, оформленная в текстовом редакторе Word строго по всем Правилам Журнала «**Вестник Современной Клинической Медицины**».

Все остальные документы, оформленные в соответствии с правилами журнала, могут быть представлены в виде сканированных копий или фото.

2. Направление от учреждения, в котором выполнена работа и/или

3. Сопроводительное письмо.

4. Экспертное заключение (при необходимости).

5. Квитанция об оплате.

6. Копию документа, подтверждающего статус очного аспиранта (при необходимости).

7. Справка о том, что статья проверена в системе Антиплагиат.

Редколлегия журнала.