

www.vskmjjournal.org

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 17, выпуск 2 2024

16+

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

Импакт-фактор РИНЦ 2024 = 0,774

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:

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>

Заведующая редакцией

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

Отдел договоров и рекламы

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

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

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

Международный отдел Отдел переводов (английский, немецкий, французский)

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

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

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2024
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2024

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 17, выпуск 2 2024

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багауевич, докт. мед. наук, проф., зав. 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 фтизиопульмонологии 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) = 53; 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 (Казань, Россия), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; H-index (RSCI) = 22; H-index (SCOPUS) = 22; 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

Даминова Мария Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; H-index (RSCI) = 9

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., зав. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (Казань, Россия), e-mail: amirovna@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) = 18

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) = 40

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_vi@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Resercher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; H-index (RSCI) = 38; 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) = 35

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

Угрюмов Михаил Вениаминович, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва, Россия), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN РИНЦ: 4570-6612; **H-index** (РИНЦ, RSCI) = 27

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) = 20

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) = 24; **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: kama.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = 16; **H-index** (SCOPUS) = 15; **WoS** = 7

Иностранные члены редколлегии

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

Бримкулов Нурлан Нургазиевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (Бишкек, Кыргызстан), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = 13; **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) = 18; **H-index** (SCOPUS) = 4; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 18; **WoS** = 1

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

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

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

Мелих 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) = 14; **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) = 22; **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) = 12; **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) = 17; **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) = 25; **H-index** (SCOPUS) = 6; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = 12

Жиляев Евгений Валерьевич, докт. мед. наук, проф., главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, Россия), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = 9; **H-index** (SCOPUS) = 4; **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) = 16

Ичитовкина Елена Геннадьевна, докт. мед. наук, доцент, гл. психиатр управления медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому обеспечению МБД России (Москва, Россия), e-mail: elena.ichitovkina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = 20; **H-index** (SCOPUS) = 5

Мамедов Мехман Нияз оглы, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НМИЦ ТПМ МЗ РФ (Москва, Россия), e-mail: mmamedov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = 38; **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) = 15

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) = 12

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) = 20; **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) = 16; **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) = 37; **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 2024 = 0,774

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>

Head of the Editorial Office:

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

Marketing department

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

Computer support and web version:

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

International department

Translation department
(English, German, French)
Maria S. Suntsova,
+7-987-268-42-16 (tel.),
e-mail: emci2008@gmail.com

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

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2024
© Kazan SMU, 2024

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 17, issue 2 2024

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of policlinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 16**; **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 Privoljsky Federal District (Kazan, Russia), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 53**; **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) = 22**; **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

Daminova Maria A., C.Med.Sci., associate professor the Department of pediatrics and neonatology n.a. E.M. Lepsky of KSMA — Branch of RMACPE (Kazan, Russia), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; **H-index (RSCI) = 9**

Editorial Board Members

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (Moscow, Russia), e-mail: albicky@nczd.ru; 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: amirovn@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (Kazan, Russia), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 18**

Maleev Victor V., D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (Moscow, Russia), e-mail: maleyev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN ПИИЛ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (RSCI) = 40**

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) = 38**; **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) = 35**

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) = **27**

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) = **20**

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) = **24**; **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 Balaira, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Pontevedra, Spain**), e-mail: adolfo.balaira.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) = **13**; **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, Belarus**) e-mail: denisova_yul@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **18**; **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) = **14**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

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

František Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, (London, 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) = **22**; **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, Moscow, Russia named after E.V. Borovsky, 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) = **12**; **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** (PIHL) = **15**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

Bogdanov Enver I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: enver_bogdanov@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **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-PIHL: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **25**; **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 propeudetics of inner diseases of BSMU (**Ufa, Russia**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **16**

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) = **20**; **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) = **38**; **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) = **15**

Miller Olga N., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (**Novosibirsk, Russia**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **12**

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) = **20**; **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) = **16**; **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_asiya@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; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library AuthorID: 635504

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

The manuscripts are not given back, any copy without editorial board's written permission is not allowed. All rights reserved. Advertiser is responsible for publicity's content. All medicines, medical products and medical equipment, mentioned in publication, have registration certificates.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ функционального класса стенокардии по клиническим признакам и по результатам пробы с физической нагрузкой со стресс-эхокардиографией у пациентов с безболевым ишемией миокарда
Абдрахманова А.И. (Россия, Казань),
Цибулькин Н.А. (Россия, Казань),
Амиров Н.Б. (Россия, Казань)7

Анализ ассортимента растворителей и разбавителей инъекционных растворов для педиатрической практики
Абдуллина Ю.А. (Россия, Казань),
Кабанова А.В. (Россия, Казань),
Егорова С.Н. (Россия, Казань) 14

Бронхиальная астма – фармакоэпидемиологический срез знаний врачей. Итоги исследования «ASSA-III»
Бонцевич Р.А. (Россия, Белгород), **Водяхина А.** (Россия, Белгород), **Умеренков А.А.** (Россия, Белгород), **Умеренкова И.А.** (Россия, Белгород), **Цыганкова О.В.** (Россия, Новосибирск), **Прозорова Г.Г.** (Россия, Воронеж), **Батищева Г.А.** (Россия, Воронеж), **Трибунцева Л.В.** (Россия, Воронеж), **Невзорова В.А.** (Россия, Владивосток), **Мартыненко И.М.** (Россия, Владивосток), **Компаниец О.Г.** (Россия, Краснодар), **Эбзеева Е.Ю.** (Россия, Москва), **Кроткова И.Ф.** (Россия, Москва), **Шабанов Е.А.** (Россия, Курск), **Бочанова Е.Н.** (Россия, Красноярск), **Кетова Г.Г.** (Россия, Челябинск), **Барышева В.О.** (Россия, Москва), **Соловьева Л.В.** (Россия, Белгород)23

Анализ факторов, влияющих на изменчивость результатов расчета пероральных токсических и летальных доз лекарственных веществ по концентрации в моче
Волкова А.А. (Россия, Москва), **Калёкин Р.А.** (Россия, Москва), **Орлова А.М.** (Россия, Москва), **Павлова А.З.** (Россия, Москва), **Павлов А.Л.** (Россия, Москва)34

Анализ взаимосвязи никотиновой зависимости и пассивного курения со степенью тяжести хронической обструктивной болезни легких у курящих женщин репродуктивного возраста
Дзюбайло А.В. (Россия, Самара),
Лотков В.С. (Россия, Самара)40

Характеристика электрической активности отделов желудочно-кишечного тракта у пользователей электронных систем доставки никотина
Казарин Д. Д. (Россия, Ижевск), **Шкляев А.Е.** (Россия, Ижевск), **Пантюхина А.С.** (Россия, Ижевск), **Дударев В.М.** (Россия, Ижевск), **Галиханова Ю.И.** (Россия, Ижевск)45

Частота выявления гиперангексинемии у лиц с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике
Курмаева А.Ш. (Россия, Астрахань),
Прокофьева Т.В. (Россия, Астрахань),
Полунина О.С. (Россия, Астрахань),
Полунина Е.А. (Россия, Астрахань),
Севостьянова И.В. (Россия, Астрахань)52

Вероятность формирования никотиновой зависимости у курящих пациенток с хронической обструктивной болезнью легких с учетом стажа курения и количества выкуриваемых сигарет
Лотков В.С. (Россия, Самара),
Дзюбайло А.В. (Россия, Самара)58

Качество жизни у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия типа личности Д
Муталова Э.Г. (Россия, Уфа), **Галютдинова В.Р.** (Россия, Уфа), **Камалтдинова Г.Я.** (Россия, Уфа),
Самигуллина Л.И. (Россия, Уфа)64

Сравнительный анализ исходов беременности после инфекции COVID-19, перенесенной во втором и третьем гестационных периодах
Хворостухина Н.Ф. (Россия, Саратов),
Шевелева Д.И. (Россия, Саратов), **Новичков Д.А.** (Россия, Саратов), **Степанова Н.Н.** (Россия, Саратов), **Симонова А.Н.** (Россия, Саратов)71

Прогнозирование прогрессирования интерстициального заболевания лёгких у пациентов с системной склеродермией: анализ данных когортного исследования
Хорольский Д.В. (Россия, Москва), **Клименко А.А.** (Россия, Москва), **Першина Е.С.** (Россия, Москва), **Михеева Е.П.** (Россия, Москва), **Бабадаева Н.М.** (Россия, Москва), **Кондрашов А.А.** (Россия, Москва), **Шостак Н.А.** (Россия, Москва), **Жилыев Е.В.** (Россия, Москва)79

Биологические маркеры фиброобразования у больных саркоидозом легких
Шепелькова Г.С. (Россия, Москва),
Евстифеев В.В. (Россия, Москва),
Адамовская Е.Н. (Россия, Москва), **Шмелев Е.И.** (Россия, Москва), **Еремеев В.В.** (Россия, Москва) ...85

ОБЗОРЫ

Перикардит, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом
Бородулина Е.А. (Россия, Самара),
Жилинская К.В. (Россия, Самара),
Талагаев Д.А. (Россия, Самара),
Шерстнев А.В. (Россия, Самара)91

Апоптоз кардиомиоцитов как фактор развития ишемической болезни сердца
Захарьян Е.А. (Россия, Симферополь),
Шрамко Ю.И. (Россия, Симферополь),
Арзуманян А.М. (Россия, Симферополь),
Головина Е.Р. (Россия, Симферополь)98

Коррекция медикаментозной терапии у пациентов, перенесших бариатрическую операцию
Косова В.А. (Россия, Москва), **Мешкова Е.А.** (Россия, Москва), **Бадоян А.А.** (Россия, Москва),
Захарова П.В. (Россия, Москва) 104

Особенности клинических проявлений при мальформации киари 0, 1 и «пограничного» типов
Саковец Т.Г. (Россия, Казань),
Рыбкина Н.Л. (Россия, Казань) 112

Роль маркера галектина-3 при хронической сердечной недостаточности
Шевцова В.И. (Россия, Воронеж), **Пашкова А.А.** (Россия, Воронеж), **Колпачева М.Г.** (Россия, Воронеж), **Куприянова А. А.** (Россия, Воронеж),
Саламатова В.Н. (Россия, Воронеж) 118

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Наследственная тубулопатия: фосфат-диабет (Два клинических наблюдения)
Давыдова О.В. (Россия, Астрахань), **Антонова А.А.** (Россия, Астрахань), **Дербенева Л.И.** (Россия, Астрахань), **Гернер М.Г.** (Россия, Астрахань),
Рабева А. Г. (Россия, Астрахань),
Торишнева Ж.Э. (Россия, Астрахань) 124

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Angina score analysis based on clinical findings and on the results of stress-echocardiography exercise test in patients with silent myocardial ischemia
Abdrahmanova A.I. (Russia, Kazan), **Tsibulkin N.A.** (Russia, Kazan), **Amirov N.B.** (Russia, Kazan)7

Analysis of the available solvents and diluents for injectables used in pediatric practice
Abdullina Yu.A. (Russia, Kazan), **Kabanova A.V.** (Russia, Kazan), **Hayatov A.R.** (Russia, Kazan), **Egorova S.N.** (Russia, Kazan)14

Bronchial asthma: physicians' pharmacoepidemiologic knowledge assessment. ASSA-III results
Bontsevich R.A. (Russia, Belgorod), **Vodyakhina A.Y.** (Russia, Belgorod), **Umerenkov A.A.** (Russia, Belgorod), **Umerenkova I.A.** (Russia, Belgorod), **Tsygankova O.V.** (Russia, Novosibirsk), **Prozorova G.G.** (Russia, Voronezh), **Batishcheva G.A.** (Russia, Voronezh), **Tribuntseva L.V.** (Russia, Voronezh), **Nevezorova V.A.** (Russia, Vladivostok), **Martynenko I.M.** (Russia, Vladivostok), **Kompaniets O.G.** (Russia, Krasnodar), **Ebzeeva E.Y.** (Russia, Moscow), **Krotkova I.F.** (Russia, Moscow), **Shabanov E.A.** (Russia, Kursk), **Bochanova E.N.** (Russia, Krasnoyarsk), **Ketova G.G.** (Russia, Chelyabinsk), **Barysheva V.O.** (Russia, Moscow), **Solovyova L.V.** (Russia, Belgorod)23

Analyzing the factors affecting the differences in the results of computing the oral toxic and lethal doses of drugs by their concentration in urine
Volkova A. A. (Russia, Moscow), **Kalekin R. A.** (Russia, Moscow), **Orlova A.M.** (Russia, Moscow), **Pavlova A. Z.** (Russia, Moscow), **Pavlov A.L.** (Russia, Moscow)34

Analysis of the nicotine addiction stage and secondhand smoke relationship with the chronic obstructive pulmonary disease severity in smoking women of reproductive age
Dzyubailo A.V. (Russia, Samara), **Lotkov V.S.** (Russia, Samara)40

Characterizing the electrical activity of gastrointestinal tract parts in users of electronic nicotine delivery systems
Kazarin D.D. (Russia, Izhevsk), **Shklyayev A.E.** (Russia, Izhevsk), **Pantuyuhina A.S.** (Russia, Izhevsk), **Dudarev V.M.** (Russia, Izhevsk), **Galiyanova Yu.I.** (Russia, Izhevsk)45

Detection rate of increased annexin levels over time in patients with SARS-COV-2-associated pneumonia
Kurmaeva A.Sh. (Russia, Astrakhan), **Prokofieva T.V.** (Russia, Astrakhan), **Polunina O.S.** (Russia, Astrakhan), **Polunina E.A.** (Russia, Astrakhan), **Sevostyanova I.V.** (Russia, Astrakhan)52

Probability of nicotine addiction development in smoking female patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on smoking history and the number of cigarettes smoked
Lotkov V.S. (Russia, Samara), **Dzyubailo A.V.** (Russia, Samara)58

Life quality of myocardial infarction patients according to the presence of type D personality
Mutalova E.G. (Russia, Ufa), **Galyautdinova V.R.** (Russia, Ufa), **Kamaltidinova G.J.** (Russia, Ufa), **Samigullina L.I.** (Russia, Ufa)64

Comparative analysis of pregnancy outcomes after COVID-19 infection developed in the second and third gestation periods
Khvorostukhina N.F. (Russia, Saratov), **Sheveleva D.I.** (Russia, Saratov), **Novichkov D.A.** (Russia, Saratov), **Stepanova N.N.** (Russia, Saratov), **Simonova A.N.** (Russia, Saratov)71

Prediction of interstitial lung disease progression in systemic sclerosis patients: a cohort study analysis
Khorolskii D.V. (Russia, Moscow), **Klimenko A.A.** (Russia, Moscow), **Pershina E.** (Russia, Moscow), **Mikheeva E.P.** (Russia, Moscow), **Babadayeva N.M.** (Russia, Moscow), **Kondrashov A. A.** (Russia, Moscow), **Shostak N.A.** (Russia, Moscow), **Zhilyaev E.V.** (Russia, Moscow)79

Biologic markers of fibrogenesis in pulmonary sarcoidosis patients
Shepelkova G.S. (Russia, Moscow), **Evstifeev V.V.** (Russia, Moscow), **Adamovskaya E.N.** (Russia, Moscow), **Shmelev E.I.** (Russia, Moscow), **Yeremeev V.V.** (Russia, Moscow)85

REVIEWS

HIV- and tuberculosis-associated pericarditis
Borodulina E.A. (Russia, Samara), **Zhilinskaya K.V.** (Russia, Samara), **Talagaev D.A.** (Russia, Samara), **Sherstnev A.V.** (Russia, Samara)91

Cardiomyocyte apoptosis as a development factor of coronary heart disease
Zakharyan E.A. (Russia, Simferopol), **Shramko Iu.I.** (Russia, Simferopol), **Arzumanyan A.M.** (Russia, Simferopol), **Golovina E.R.** (Russia, Simferopol)98

Adjusting the drug therapy in patients after bariatric surgery
Kosova V.A. (Russia, Moscow), **Meshkova E.A.** (Russia, Moscow), **Badoian A.A.** (Russia, Moscow), **Zakharova P.V.** (Russia, Moscow)104

Clinical manifestation features of chiari type 0, 1, and "borderline" malformations
Sakovets T.G. (Russia, Kazan), **Rybkina N.L.** (Russia, Kazan)112

Role of the Galectin-3 marker in chronic heart failure
Shevtsova V.I. (Russia, Voronezh), **Pashkova A.A.** (Russia, Voronezh), **Kolpacheva M.G.** (Russia, Voronezh), **Kupriyanova A.A.** (Russia, Voronezh), **Salamatova V.N.** (Russia, Voronezh)118

CLINICAL CASE

Renal hereditary tubulopathies: phosphate diabetes (Two clinical cases)
Davydova O.V. (Russia, Astrakhan), **Antonova A.A.** (Russia, Astrakhan), **Derbeneva L.I.** (Russia, Astrakhan), **Gerner M.G.** (Russia, Astrakhan), **Rabeeva A.G.** (Russia, Astrakhan), **Torishneva Zh.E.** (Russia, Astrakhan)124

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА СТЕНОКАРДИИ ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ И ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОБЫ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ СО СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

АБДРАХМАНОВА АЛСУ ИЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0769-3682; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74; врач отделения кардиологии ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Россия, 420087, Казань, ул. Карбышева, 12 а.
E-mail: alsuchaa@mail.ru

ЦИБУЛЬСКИЙ НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36.
E-mail: cardiokgma@mail.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова 49; зам. начальника по науке клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420059, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 132. Тел.: +7 (843) 291-26-76. E-mail: namirovnb@mail.ru

Реферат. Введение. Важным методом выявления безболевой ишемии миокарда является стресс-эхокардиография. **Цель исследования.** Анализ результатов пробы с физической нагрузкой при безболевой ишемии и при обычной стенокардии (контрольная группа), а также сравнение функционального класса стенокардии по результатам нагрузочных проб и по клиническим признакам. **Материал и методы.** Проанализированы данные 202 пациентов. Нагрузочная проба проводилась на тредмиле. Статистическая обработка произведена с использованием параметрического критерия t-тест для нормально распределенных выборок и непараметрических критериев Манна-Уитни и Фишера в прочих случаях. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Функциональный класс стенокардии по результатам нагрузочных проб при депрессии сегмента ST был выше в контрольной группе ($M=2.1$), чем при безболевой ишемии ($M=1.03$, $p=0.000001$), а функциональный класс по клиническим признакам между группами не различался. В группе безболевой ишемии максимальное смещение сегмента ST было больше, чем в контрольной группе и там реже возникали желудочковые экстрасистолы. У пациентов со снижением сегментарной сократимости левого желудочка при нагрузочной пробе функциональный класс по клиническим признакам был выше в контрольной группе ($M=2.29$), чем при безболевой ишемии ($M=1.36$, $p=0.000001$). В группе безболевой ишемии функциональный класс по результатам нагрузочной пробы был выше, чем по клиническим признакам ($p=0.015$). В контрольной группе функциональный класс по результатам нагрузочной пробы был ниже, чем по клиническим признакам ($p=0.0003$). При нагрузочной пробе у пациентов с безболевой ишемией желудочковые экстрасистолы возникали реже ($p=0.04$). **Выводы.** При депрессии ST на нагрузочной пробе в группе безболевой ишемии функциональный класс по результатам пробы совпадает с таковым по клиническим признакам, а в контрольной группе по результатам пробы он ниже, чем по клиническим признакам. При снижении сегментарной сократимости на нагрузочной пробе в группе безболевой ишемии функциональный класс был выше, чем по клиническим признакам, а в контрольной группе он был ниже, чем по клиническим признакам. Максимальное смещение ST больше у пациентов с безболевой ишемией, чем в контрольной группе, что указывает на более выраженную ишемию миокарда при безболевой ишемии при нагрузочной пробе. При депрессии ST или снижении сегментарной сократимости желудочковые экстрасистолы возникали реже в группе безболевой ишемии, чем в контрольной группе. Миокард пациентов с безболевой ишемией хуже переносит ишемию при нагрузочных пробах, чем миокард пациентов контрольной группы, что может быть особенностью миокарда при безболевой ишемии.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, Стресс – эхокардиография.

Для ссылки: Абдрахманова А.И., Цибульский Н.А., Амиров Н.Б. Анализ функционального класса стенокардии по клиническим признакам и по результатам пробы с физической нагрузкой со Стресс-эхокардиографией у пациентов с безболевой ишемией миокарда // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.7–13. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).7-13.

ANGINA SCORE ANALYSIS BASED ON CLINICAL FINDINGS AND ON THE RESULTS OF STRESS-ECHOCARDIOGRAPHY EXERCISE TEST IN PATIENTS WITH SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA

ABDRAHMANOVA ALSU I., ORCID ID: 0000-0003-0769-3682; SCOPUS Author ID: 57192296744, Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Biology and Fundamental Medicine, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia; Physician at the Interregional Clinical Diagnostic Center, 12a Karbyshev str., 420089 Kazan, Russia. E-mail: alsuchaa@mail.ru

TSIBULKIN NICOLAY A., ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Cardiology, X-Ray-Endovascular and Cardiovascular Surgery, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: cardiokgma@mail.ru

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Dr. sc. med., Professor at the Department of Outpatient Medicine and General Practical Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Deputy Chief Physician for Research, Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Republic of Tatarstan, 132 Orenburg Route str., 420059 Kazan, Russia. Tel.: +7 (843) 291-26-76. E-mail: namirov@mail.ru

Abstract. Introduction. Stress echocardiography is an important method for detecting silent myocardial ischemia. **Aim** of the study was to analyze the exercise test results in silent ischemia and ordinary angina (control group) and compare angina scores based on exercise tests or clinical findings. **Materials and Methods.** Data of 202 patients were analyzed. Stress tests were performed using a treadmill. The statistics included parametric t-test criterion for normally distributed samples and nonparametric Mann-Whitney and Fisher criteria for the other ones. Differences were considered significant at $p < 0.05$. **Results and Discussion.** According to exercise tests in patients with ST depression, the angina scores were higher in the control group ($M=2.1$) than in the silent ischemia group ($M=1.03$, $p=0.000001$). Angina scores based on clinical findings did not differ between the groups. Among patients with decrease in contractility in exercise test, angina scores were higher in the control group ($M=2.29$) than in the silent ischemia group ($M=1.36$, $p=0.000001$). In the silent ischemia group, angina scores based on exercise tests were higher ($p=0.015$) than those based on clinical findings. In the control group, angina scores based on exercise tests were lower ($p=0.0003$) than those based on clinical findings. In the silent ischemia group, ventricular extrasystole occurred in exercise tests less frequently than in the control group ($p=0.04$). **Conclusions.** In exercise tests with ST depression, in the silent ischemia group, angina scores based on exercise tests coincide with those based on clinical findings; in the control group, angina scores based on exercise test are lower than those based on clinical findings. In exercise test with a decrease in segmental contractility, in the silent ischemia group, angina scores based on exercise tests are higher than those based on clinical findings; in the control group, angina scores based on exercise tests are lower than those based on clinical findings. Maximum ST depression is greater in the silent ischemia group than in control one, which indicates a pronounced myocardial ischemia in the silent ischemia group on exercise. Ventricular extrasystole occurred less frequently in the silent ischemia group than in the control group on exercise test with ST depression or with a decrease in segmental contractility. In silent myocardial ischemia patients, their myocardium tolerates exercise tests worse than that of the patients in the control group, which may be a typical characteristic of silent ischemia myocardium.

Keywords: silent myocardial ischemia, stress echocardiography

For reference: Abdrahmanova AI, Tsi bulkin NA, Amirov NB. Angina score analysis based on clinical findings and on the results of stress-echocardiography exercise test in patients with silent myocardial ischemia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 7-13. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).7-13.

Введение. Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) – это преходящее нарушение перфузии, метаболизма, функции или электрической активности миокарда, которое не сопровождается приступом стенокардии или ее эквивалентом [1, 2]. В диагностике ББИМ ведущее значение имеют инструментальных методов исследования: холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ), пробы с физической нагрузкой (ПФН) [3, 4]. Стресс-эхокардиография (Стресс-ЭхоКГ) – часто используемый метод выявления приходящей ишемии миокарда. С высокой точностью сочетание ЭхоКГ с физическим или фармакологическим воздействием позволяет обнаруживать ишемические изменения в миокарде [5]. Патологической основой использования Стресс-ЭхоКГ является стресс-индуцированная ишемия, которая проявляется появлением зон нарушений ограниченной сократимости сердечной мышцы как одного из элементов ишемического каскада [6], местоположение участка нарушений сократимости сердечной мышцы чаще всего соответствует областям кровоснабжения

пораженной атеросклерозом коронарной артерии (КА) [7]. Основными преимуществами Стресс-ЭхоКГ являются: обнаружение возникающих нарушений региональной сократимости при кратковременной ишемии, визуализация каждого сегмента левого желудочка (ЛЖ), оценка изменений во время проведения пробы, использование показателей региональной и глобальной сократимости; неинвазивность, безопасность, хорошая переносимость пациентами, возможность проведения исследования неоднократно, широкая доступность метода, отсутствия радиационной нагрузки. Чувствительность Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой (ФН) составляет 79–85%, а специфичность – 77-89% [5, 8-10].

Цель исследования. Анализ данных ПФН со Стресс-ЭхоКГ у пациентов с ББИМ и обычной формой стенокардии (контрольная группа) и сравнение функционального класса (ФК) стенокардии по результатам ПФН с ФК по клиническим проявлениям.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное, наблюдательное, аналитическое. В связи с чем получения одобрения локальным этическим

комитетом не проводилось. Объект исследования: медицинские карты стационарных больных, находившихся на стационарном лечении. Критериями включения в исследование в группе ББИМ являлись: 1) наличие и подтверждение ББИМ методом Стресс-ЭхоКГ (пациенты с ББИМ, выявленные другими методами, не были включены); 2) проведение Стресс-ЭхоКГ в период госпитализации для диагностики преходящей ишемии миокарда. В контрольную группу (КГ): 1) клиническая симптоматика (типичная стенокардия напряжения); 2) отсутствие ББИМ по данным ХМ ЭКГ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ), Стресс-ЭхоКГ; 3) проведение Стресс-ЭхоКГ в период госпитализации для диагностики преходящей ишемии миокарда. В группу ББИМ вошел 41 пациент, у которых диагноз ББИМ был подтвержден на Стресс-ЭхоКГ; в КГ вошел 161 пациент с ИБС. При поступлении все пациенты подписывали информированное согласие. ЭхоКГ выполняли на аппарате VIVID-E9 и VIVID-7 (GE VINGMED ULTRASOUND A/S, Норвегия) с использованием трансторакальных датчиков. В качестве ПФН использовался тредмил по протоколу Bruce. Статистическая обработка произведена на программном обеспечении Microsoft Excel 2019, StatSoft Statistica с использованием параметрических (t-тест) и непараметрических (Манн-Уитни, Фишера) критериев. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Проведено сравнение клинических характеристик пациентов ББИМ и КГ, у которых при проведении ПФН со Стресс-ЭхоКГ выявлена депрессия с. ST (результаты представлены в *таблице 1*).

В группе ББИМ на 25,2% меньше женщин по сравнению с группой с обычной формой стенокар-

дии ($p=0.01$), также в ней на 25% меньше пациентов, у которых сопутствующим заболеванием является артериальная гипертензия (АГ) ($p=0.01$). Наличие у пациента ФК стенокардии по клиническим признакам 0, когда отсутствуют приступы стенокардии даже при интенсивных нагрузках, является признаком ББИМ и не может свидетельствовать о хорошей переносимости ФН. Поэтому преобладание случаев ФК 0 в группе ББИМ 48,6% и их отсутствие в группе с обычной формой стенокардии ($p=0.00001$) не является особенностью течения ИБС в этих группах. При рассмотрении случаев ФК стенокардии по клиническим признакам 0, в группе с обычной формой стенокардии доля пациентов с ФК II (68,4%) больше, чем в группе ББИМ (27,3%) ($p=0.0006$). При исключении случаев ФК 0 доля пациентов с ФК II в обеих группах достоверно не различается (в ББИМ- 64,3%, в группе с обычной формой стенокардии- 68,4%, $p=0.9$).

Проведено сравнение показателей ПФН со Стресс- ЭхоКГ пациентов, у которых выявлена депрессия с. ST (результаты представлены в *таблице 2*).

При сравнении ФК стенокардии по клиническим признакам между группой ББИМ и группой с обычной формой стенокардии обнаружена достоверная разница (в группе ББИМ $M=1.03$, в группе с обычной формой стенокардии $M=2.1$, $p=0.000001$). В группе ББИМ ФК стенокардии по результатам ПФН достоверно не отличается от ФК стенокардии по клиническим признакам. Для пациентов с ББИМ ФК стенокардии по результатам ПФН совпадает с ФК стенокардии по клиническим признакам. В группе с обычной формой стенокардии выявляется достоверная разница между ФК стенокардии по клиническим признакам и по результатам ПФН ($p=0.001$),

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с выявленной при ПФН с депрессией ST

Table 1

Clinical characteristics of patients with the ST segment depression at exercise test

Характеристика		ББИМ (n=30)	КГ (n=57)	p
Возраст, Ме [IQR; 25%–75%]		61 [53 - 67]	64 [59 - 66]	0.2
Пол	мужской, n (%)	26 (86,6)	35 (61,4)	0.01
	женский, n (%)	4 (13,4)	22 (38,6)	
ПИКС, n (%)		13 (43,3)	14 (24,6)	0.07
Перенесенный безболевого ИМ, n (%)		3 (9)	5 (35,7)	0.47
Коронарное шунтирование, n (%)		3 (9)	4 (7)	0.6
Коронарное стентирование, n (%)		3 (9)	13 (22,8)	0.1
Артериальная гипертензия, n (%)		23 (69,7)	54 (94,7)	0.01
Сахарный диабет, n (%)		5 (15,1)	6 (10,5)	0.4
ФК стенокардии по клиническим признакам 0, n (%)		16 (48,6)	-	0.00001
ФК стенокардии по клиническим признакам I, n (%)		1 (3)	5 (8,8)	0.3
ФК стенокардии по клиническим признакам II, n (%)		9 (27,3)	39 (68,4)	0.0006
ФК стенокардии по клиническим признакам III, n (%)		4 (12,1)	13 (22,8)	0.28
При исключении ФК 0 по клиническим признакам (проявлениям) *				
ФК стенокардии по клиническим признакам I, n (%)		1 (7,1)	5 (8,8)	0.8
ФК стенокардии по клиническим признакам II, n (%)		9 (64,3)	39 (68,4)	0.9
ФК стенокардии по клиническим признакам III, n (%)		4 (28,6)	13 (22,8)	0.7

Приложение: * возможность исключения случаев ФК 0 обусловлена отсутствием по определению приступов стенокардии у пациентов группы ББИМ, Ме–медиана, IQR – межквартильный интервал, ПИКС–постинфарктный кардиосклероз

Показатели ПФН со Стресс- ЭхоКГ у пациентов с выявленной депрессией ST

Table 2

Stress-EchoCG exercise test results in patients with the detected ST segment depression

Показатель	ББИМ (n=30)	Группа с обычной формой стенокардии (n=57)	p
ФК стенокардии по клиническим признакам	Me [IQR; 25%–75%] M; SD 2 [0-2] 1.03; 1.18	2 [2- 2] 2.1; 0.54	0.00001
Достигнутая мощность (METs), Me [IQR; 25%–75%]	7.15 [5.5-10.1]	6.2[5.1-7.8]	0.99
ФК стенокардии по результатам ПФН (METs)	Me [IQR; 25%–75%] M; SD 1[0-2] 1.16; 0.83	2[1-2]* 1.57; 0.62	0.08
Время нагрузки (сек.), Me [IQR; 25%–75%]	273.5 [208-340]	231[161-297]	0.3
ЧСС исходная (сокращений в мин.), Me [IQR; 25%–75%]	67.5[62-75]	68 [62-74]	0.99
ЧСС максимальная (сокращений в мин.), Me [IQR; 25%–75%]	140[122-148]	135[123-142]	0.99
Разница ЧСС максимальной и ЧСС исходной (сокращений в мин.), Me [IQR; 25%–75%]	70.5[50-81]	63 [52-74]	0.99
Снижение сегментарной сократимости, n (%)	21 (70)	32 (56,1)	0.2
Максимальная смещение с. ST (мм)	1.5 [1-2]	1[1-1.5]	0.03
Количество отведений с динамикой с. ST (n)	4 [3- 5]	5 [3-6]	0.2
Наличие желудочковых экстрасистол, n (%)	7 (23.3)	27 (47.4)	0.01

Приложение: *p=0.001 при сравнении ФК стенокардии по клиническим признакам и ФК стенокардии по результатам ПФН; М–среднее арифметическое, Me–медиана, IQR – межквартильный интервал, SD – стандартное отклонение, ЧСС – частота сердечных отклонений

и она решается в пользу ПФН, это указывает на то, что для истинной установки ФК необходимо проводить нагрузочную пробу. У пациентов с ББИМ максимальное смещение с. ST достоверно больше, чем в группа с обычной формой стенокардии (p=0.03), это указывает на тяжесть реагирования на ФН при ББИМ. У пациентов с ББИМ при проведении ПФН со Стресс-ЭхоКГ достоверно реже возникали нарушения ритма сердца по типу желудочковых экстрасистол (ЖЭС), это указывает на то, что ЖЭС являются маркерами ишемии именно для группы с обычной формой стенокардии. Для ББИМ ЖЭС не являются типичными и характерными, надежными индикаторами ишемии, рассматривая их как эквивалент стенокардии, можно предположить, что ЖЭС не являются таким эквивалентом для ББИМ. Это говорит об особенности электрической функции миокарда при ББИМ.

Проведено сравнение клинических характеристик пациентов ББИМ и группы с обычной формой стенокардии, у которых при проведении ПФН со Стресс-ЭхоКГ выявлено снижение сегментарной сократимости (результаты представлены в *таблице 3*).

В группе ББИМ на 15,6 % меньше пациентов, у которых сопутствующим заболеванием является АГ (в группе ББИМ 78,8%, в группе с обычной формой стенокардии –94.4%, p=0.03).

Наличие у пациента ФК стенокардии по клиническим признакам 0, что подразумевает отсутствие приступов стенокардии даже при интенсивных нагрузках, является признаком ББИМ и не может свидетельствовать о хорошей переносимости физической нагрузки. Поэтому преобладание случаев ФК стенокардии по клиническим признакам 0 в группе

ББИМ 39.4% и их отсутствие в группе с обычной формой стенокардии (p<0.00001) не является особенностью течения ИБС в этих группах. При рассмотрении случаев ФК 0, в группе с обычной формой стенокардии доля пациентов с ФК II (70.4%) больше, чем в группе ББИМ (39.4%) (p=0.004). При исключении случаев ФК 0 доля пациентов с ФК II в обеих группах достоверно различается (в ББИМ- 65%, в группе с обычной формой стенокардии- 70.4%, p=0.004).

Проведено сравнение показателей пробы пациентов ББИМ и КГ, у которых при проведении ПФН со Стресс-ЭхоКГ выявлено снижение сегментарной сократимости (результаты представлены в *таблице 4*).

При сравнении ФК стенокардии по клиническим признакам между группой ББИМ и группой с обычной формой стенокардии обнаружена достоверная разница (в группе ББИМ M=1.36, в группе с обычной формой стенокардии M=2.29, p=0.00001). В группе ББИМ ФК стенокардии по результатам ПФН достоверно выше (p=0.015) по сравнению с ФК стенокардии по клиническим признакам, ФК стенокардии по клиническим признакам не соответствует ФК стенокардии по результатам ПФН, это указывает на то, что для истинной установки ФК необходимо проводить ПФН, это является необходимым, как ББИМ, так же это обоснованно и для группы с обычной формой стенокардии. В группе с обычной формой стенокардии ФК стенокардии по результатам ПФН достоверно ниже (p=0.0003) по сравнению с ФК стенокардии по клиническим признакам.

У пациентов с ББИМ достоверно реже (p=0.04) при проведении ПФН со Стресс-ЭхоКГ выявлено наличие нарушений ритма сердца в виде ЖЭС, эта

Клиническая характеристика пациентов, у которых при проведении ПФН со Стресс- ЭхоКГ выявлено снижение сегментарной сократимости

Table 3

Clinical characteristics of patients with a decrease in segmental contractility under stress-EchoCG exercise test

Характеристика		ББИМ (n=33)	Группа с обычной формой стенокардии (n=54)	p
Возраст, Ме [IQR; 25%–75%]		61 [56 - 67]	64 [58 - 68]	0.2
Пол	мужской, n (%)	28 (84,8)	39 (72,2)	0.2
	женский, n (%)	5 (15,2)	15 (27,8)	
ПИКС, n (%)		20 (60,8)	24 (44,4)	0.1
Перенесенный безболевого ИМ, n (%)		3 (15)	7 (29,2)	0.3
Коронарное шунтирование, n (%)		5 (15,1)	4 (7,4)	0.2
Коронарное стентирование, n (%)		5 (15,1)	11 (20,4)	0.5
Артериальная гипертония, n (%)		26 (78,8)	51 (94,4)	0.03
Сахарный диабет, n (%)		7 (21,2)	7 (13)	0.3
ФК стенокардии по клиническим признакам 0, n (%)		13 (39,4)	-	0.00001
ФК стенокардии по клиническим признакам I, n (%)		1 (3)	-	0.2
ФК стенокардии по клиническим признакам II, n (%)		13 (39,4)	38 (70,4)	0.004
ФК стенокардии по клиническим признакам III, n (%)		6 (18,2)	16 (29,6)	0.2
При исключении ФК 0 по клиническим признакам (проявлениям) *				
ФК стенокардии по клиническим признакам I, n (%)		1 (5)	-	0.2
ФК стенокардии по клиническим признакам II, n (%)		13 (65)	38 (70,4)	0.004
ФК стенокардии по клиническим признакам III, n (%)		6 (30)	16 (29,6)	0.2

Приложение: * возможность исключения случаев ФК 0 обусловлена отсутствием по определению приступов стенокардии у пациентов группы ББИМ; Ме–медиана, IQR – межквартильный интервал, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

Таблица 4

Показатели ПФН со Стресс- ЭхоКГ пациентов, у которых выявлено снижение сегментарной сократимости

Table 4

Stress-EchoCG exercise test results in patients with a decrease in segmental contractility

Показатель		ББИМ (n=33)	КГ (n=54)	p
ФК стенокардии по клиническим признакам	Ме [IQR; 25%–75%]	2 [0-2]	2 [2- 3]	0.000001
	M; SD	1.36; 1.19	2.29; 0.46	
Достигнутая мощность (METs), Ме [IQR; 25%–75%]		6.8 [4.8-8.6]	5.5[4.4-7.1]	0.99
ФК стенокардии по результатам ПФН (METs)	Ме [IQR; 25%–75%]	2[1-2]*	2[1-2]*	0.7
	M; SD	1.42; 0.66	1.68; 0.54	
Время нагрузки (сек.), Ме [IQR; 25%–75%]		230[200-339]	194[134-291]	0.6
ЧСС исходная (сокращений в мин.), Ме [IQR; 25%–75%]		71[67-76]	69 [61-75]	0.99
ЧСС максимальная (сокращений в мин.), Ме [IQR; 25%–75%]		138[125-146]	133[113-141]	0.99
Разница ЧСС максимальной и ЧСС исходной (сокращений в мин.), Ме [IQR; 25%–75%]		67[49-74]	57 [49-69]	0.99
Динамика с. ST, n (%)		23 (69,7)	32 (59,2)	0.3
Максимальная смещение с. ST (мм), Ме [IQR; 25%–75%]		1.5 [1-2]	1[1-1.5]	0.07
Количество отведений, в которых динамика с. ST (n), Ме [IQR; 25%–75%]		4.5 [3- 6]	5 [3-6]	0.2
Наличие желудочковых экстрасистол, n (%)		10 (30.3)	28 (51.6)	0.04

Приложение: *p= 0.015 (группа ББИМ) p=0.0003 (группа с обычной формой стенокардии) при сравнении ФК клинически и ФК по мощности нагрузки; M–среднее арифметическое, Ме–медиана, IQR – межквартильный интервал, SD – стандартное отклонение, ЧСС – частота сердечных сокращений

разница не является случайной, она связана с ФН, для пациентов с ББИМ ЖЭС не являются типичными и характерными, надежными индикаторами ишемии, не являются эквивалентами стенокардии, вероятно это связано с особенностями электрической функции миокарда при ББИМ.

В условиях ФН в группе ББИМ и электрическая и сократительная функции страдают в большей степени по сравнению с группой с обычной формой стенокардии – не ИБС хуже течет, а хуже переносится ФН. Вероятно, при ББИМ легче течет ИБС в спокойном виде, а нагрузку они переносят хуже, это особенность разницы течения ИБС и реагирования на ФН.

Выводы.

При проведении ПФН со Стресс-ЭхоКГ для пациентов, у которых выявлена депрессия с ST, в группе ББИМ ФК стенокардии по результатам ПФН совпадает с ФК стенокардии по клиническим признакам; в группе с обычной формой стенокардии ФК стенокардии по результатам ПФН ($p=0.001$) ниже, чем ФК стенокардии по клиническим признакам.

При проведении ПФН со Стресс-ЭхоКГ для пациентов, у которых выявлено снижение сегментарной сократимости, в группе ББИМ ФК стенокардии по результатам ПФН ($p=0.015$) выше по сравнению с ФК стенокардии по клиническим признакам; в группе с обычной формой стенокардии ФК стенокардии по результатам ПФН ($p=0.0003$) ниже, чем ФК стенокардии по клиническим признакам.

При проведении ПФН со Стресс-ЭхоКГ максимальное смещение с ST достоверно больше у пациентов с ББИМ, чем в группе с обычной формой стенокардии, что указывает на более выраженную ишемию миокарда у пациентов с ББИМ при выполнении ФН.

При проведении ПФН со Стресс-ЭхоКГ у пациентов с выявленной депрессией с ST и/или снижением сегментарной сократимости нарушения ритма сердца по типу ЖЭС достоверно реже возникали в группе ББИМ, чем в группе с обычной формой стенокардии, вероятно ЖЭС не являются типичным индикатором ишемии при ББИМ.

Независимо от наличия или отсутствия безболевой ишемии, для определения ФК стенокардии необходимо проведение ПФН.

Переносимость миокардом ишемии при ПФН по всем проанализированным показателям (ЭКГ, сегментарная сократимость) хуже при ББИМ, чем в группе с обычной формой стенокардии, что может указывать на особенность миокарда при ББИМ.

Разница по ФК стенокардии, определенному по клиническим показателям и ПФН, подтверждается разницей по всем проанализированным показателям ПФН между группами ББИМ и с обычной формой стенокардии.

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. Cohn PF, Fox KM, Daily C. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2003; 108: 1263–1277. DOI: 10.1161/01.CIR.0000088001.59265
2. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Сайфуллина Г.Б. Безболевого ишемия миокарда (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8, № 6. – С.103–115. [Abdrahmanova AI, Amirov NB, Sajfullina GB. Bezbolevaya ishemija miokarda (obzor literatury) [Painless myocardial ischemia (literature review)]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2015; 8(6): 103–115. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(2).50–55
3. Абдрахманова А.И., Цибулькин Н.А., Галимзянова Л.А. [и др.]. Безболевого ишемия миокарда: методы диагностики (обзор литературы) // Практическая медицина. – 2020. – № 1(18). – С.106–109. [Abdrahmanova AI, Cibul'kin NA, Galimzyanova LA, et al. Bezbolevaya ishemiya miokarda: metody diagnostiki (obzor literatury) [Painless cardiac ischemia: diagnostic methods (literature review)]. *Prakticheskaya medicina* [Practical medicine]. 2020; 1 (18): 106–109. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072–1757–2020–1–106–109
4. Абдрахманова А.И., Сайфуллина Г.Б., Амиров Н.Б. [и др.]. Показатели перфузионной томосцинтиграфии миокарда при безболевого ишемии миокарда // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т.13, №1. – С.54–61. [Abdrahmanova AI, Sajfullina GB, Amirov NB, et al. Pokazateli perfuzionnoj tomoscintigrafii miokarda pri bezbolevoy ishemii miokarda [Myocardial perfusion tomoscintigraphy indicators in silent myocardial ischemia]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2020; 13(1): 54–61. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).58–61
5. Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, № 2. – С.407–477. [Knuuti J. 2019 Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniyu hronicheskogo koronarnogo sindroma [2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2020; 25 (2): 407–477. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560–4071–2020–2–3757
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf296

7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16 (3): 233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
8. Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H., et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs296
9. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А. А. [и др.]. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник – 2015. – №10 (3). – С.3–33. [Karpov YuA, Kukharchuk VV, Lyakishev AA, et al. Diagnostika i lechenie hronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease]. *Kardiologicheskij vestnik [Kardiologicheskij Vestnik]*. 2015; 3: 3–33. (In Russ.)].
10. Лупанов В.П. Выбор неинвазивной нагрузочной пробы в диагностике ишемической болезни сердца (научный обзор) // Медицинский Совет. – 2018. – № 16. – С.62–70. [Lupanov VP. Vybora neinvazivnoj nagruzochnoj proby v diagnostike ishemicheskoy bolezni serdca (nauchnyj obzor) [Selection of non-invasive load procedure in diagnosis of ischemic heart disease (review)]. *Medicinskij Sovet [Medical Council]*. 2018; 16: 62–70. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079–701X–2018–16–62–70

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА РАСТВОРИТЕЛЕЙ И РАЗБАВИТЕЛЕЙ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

АБДУЛЛИНА ЮЛИЯ АХАТОВНА, ORCID ID: 0000-002-1481-0800, Resercher ID-E-1069201, RSCI Author ID 1069201, аспирант Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия, 420012, ул. Бутлерова, д.49. Тел: 8-965-63-10-500. E-mail: abdullina.prof@yandex.ru

КАБАНОВА АНАСТАСИЯ ВИТАЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7404-8611, Resercher XГУ-54882022, RSCI Author ID 1199608, студент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия, 420012, ул. Бутлерова, д.49. Тел: 8-982-124-74-65. E-mail: 2011nastya2000@gmail.com

ХАЯТОВ АЙРАТ РУСТЕМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2126-3403, канд. фарм. наук, начальник отдела закупок изделий медицинского назначения и дезинфицирующих средств ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана», г. Казань, Россия 420054, г. Казань, ул.Тихорецкая, д. 11. Тел: 8-927-405-70-00. E-mail: airat-zakup@mail.ru

ЕГОРОВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7671-3179, Scopus Author ID 55533746600, RSCI Author ID 317512, докт. фарм. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия, 420012, ул. Бутлерова, д.49. Тел: 8(843)521-44-96. E-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

Реферат. Введение. Растворители и разбавители лекарственных препаратов для парентерального применения широко используются в педиатрических стационарах и занимают лидирующие позиции по количеству упаковок в закупках. Инъекционные растворы детям назначаются в уменьшенных (по сравнению с взрослыми) объемах. В связи с этим является актуальным изучение ассортимента растворителей и разбавителей для парентерального введения лекарственных препаратов в аспекте видов упаковки и уменьшенных объемов для применения в педиатрии на отечественном фармацевтическом рынке. **Цель исследования** - анализ ассортимента растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального применения (на примере воды для инъекций, изотонических растворов натрия хлорида, глюкозы, Рингера и Рингера лактата) на российском фармацевтическом рынке и в детском многопрофильном стационаре. **Материалы и методы.** Объектами исследования явились данные Государственного реестра лекарственных средств России, требования-накладные ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» на лекарственные препараты, отгруженные со склада по адресу Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан в 2022 году, прайс-листы на лекарственные средства фармацевтических предприятий оптовой торговли (сентябрь, 2023); данные научной литературы. **Результаты и их обсуждение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что на региональном фармацевтическом рынке имеется примерно вдвое больше вариантов предложений растворителей и разбавителей лекарственных препаратов, чем в детском многопрофильном стационаре, и это обуславливает возможности расширения ассортимента данной группы лекарственных препаратов. Можно предположить, что фармацевтические промышленные предприятия производят не полный спектр вариантов объемов первичной упаковки растворителей и разбавителей, зарегистрированных в Государственном Реестре лекарственных средств. **Выводы.** В России не зарегистрированы и не производятся уменьшенные объемы (20–30 миллилитров) растворов натрия хлорида 0,9%-го, глюкозы 5%-го, Рингера и Рингера лактата во флаконах для внутривенного капельного введения в педиатрической практике. Коэффициент глубины ассортимента изучаемых растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального применения в отношении объемов первичной упаковки в детском многопрофильном стационаре составляет 0,102. Это свидетельствует о необходимости учета медицинскими организациями возможностей фармацевтического рынка при составлении заявок на поставку лекарственных средств.

Ключевые слова: растворители и разбавители, растворы для парентерального введения, дети

Для цылки: Абдуллина Ю. А., Кабанова А. В., Хаятов А. Р., Егорова С. Н. Анализ ассортимента растворителей и разбавителей инъекционных растворов для педиатрической практики // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.14–22. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).14-22.

ANALYSIS OF THE AVAILABLE SOLVENTS AND DILUENTS FOR INJECTABLES USED IN PEDIATRIC PRACTICE

ABDULLINA YULIA A., ORCID ID: 0000-002-1481-0800, Researcher ID-E-1069201, RSCI Author ID 1069201; Postgraduate Student at the Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012, Kazan, Russia. Phone: +7-965-63-10-500. E-mail: abdullina.prof@yandex.ru

KABANOVA ANASTASIA V., ORCID ID: 0000-0001-7404-8611, Researcher KSU-54882022, RSCI Author ID 1199608; Student at the Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012, Kazan, Russia. Phone: +7-982-124-74-65. E-mail: 2011nastya2000@gmail.com

HAYATOV AYRAT R., ORCID ID: 0000-0002-2126-3403, Cand. sc. pharm., Head of the Department of Medical Device and Disinfectant Procurement, Meditsinskaya tekhnika i farmatsiya Tatarstana (Medical Devices and Pharmacy of Tatarstan), 11 Tikhoretskaya str., 420054 Kazan, Russia. Phone: +7-927-405-70-00. E-mail: airat-zakup@mail.ru

EGOROVA SVETLANA N., ORCID ID 0000-0001-7671-3179, Scopus Author ID 55533746600, RSCI Author ID 317512, Dr. sc. pharm., Professor, Deputy Director for Educational Activities at the Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012, Kazan, Russia. Phone: +7 843 521-44-96. E-mail: Svetlana.egorova@kazangmu.ru

Abstract. Introduction. Solvents and diluents for parenteral medicines are widely used in pediatric hospitals and occupy leading positions in terms of the number of packages in purchases. Injectables are prescribed to children in reduced volumes, as compared to adults. In this regard, it is relevant to study the solvents and diluents available for parenteral administration of drugs in terms of packaging types and reduced volumes for use in pediatrics in the domestic pharmaceutical market. **Aim of the study** is to analyze the available solvents and diluents for parenteral medicines, such as water for injection, isotonic solutions of sodium chloride, Ringer, and Ringer lactate, on the Russian pharmaceutical market and in a multidisciplinary children's hospital. **Material and Methods.** Objects of the study were data from the State Register of Medicines of Russia, the requisition slips of Medical Devices and Pharmacy of Tatarstan for medicines shipped from a warehouse to the Republic Clinical Children's Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan in 2022, the price lists for medicines of pharmaceutical wholesalers (September 2023), and the data from scientific publications. **Results and Discussion.** The data obtained indicate that the regional pharmaceutical market has about twice as many options for the supply of medicinal solvents and diluents than in a children's multidisciplinary hospital, and this allows expanding the range of this group of medicines. It can be assumed that pharmaceutical industrial enterprises do not produce a full range of options for the volume of primary packaging of solvents and diluents registered in the State Register of Medicines. **Conclusions.** In Russia, reduced volumes (20-30 ml) of 0.9% sodium chloride, 5% glucose, Ringer, and Ringer lactate solutions in vials for intravenous drip administration in pediatric practice are neither registered nor produced. The depth coefficient of the assortment of the studied solvents and diluents for parenteral medicines in relation to the volume of primary packaging in a children's multidisciplinary hospital is 0.102. This indicates the need for medical organizations to consider the possibilities of the pharmaceutical market when drawing up applications for the supply of medicines.

Keywords: solvents and diluents, solutions for parenteral administration, children.

For reference: Abdullina YuA, Kabanova AV, Khayatova AR, Egorova SN. Analysis of the available solvents and diluents for injectables used in pediatric practice. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 14-22. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).14-22.

Введение. При парентеральном применении многих лекарственных препаратов (ЛП) возникает необходимость в использовании растворителей – для разведения лиофилизированных порошков (например, антибиотиков), а также разбавителей ЛП («Растворители и разбавители», код АТХ-классификации V07AB) [1] – при внутривенном струйном и капельном введении сердечных гликозидов, диуретиков, анальгетиков и других лекарственных средств.

Растворители и разбавители ЛП для парентерального применения широко используются в педиатрических стационарах и занимают лидирующие позиции по количеству упаковок в закупках ЛП [2].

Дозирование лекарств детям с учетом возраста, массы тела ребенка и других особенностей детского организма обуславливает необходимость использования специальных уменьшенных детских дозировок лекарств и нередко приводит к необходимости разделения на части стандартных ЛП [3]. Для инъекционных ЛП предложено в перспективе использовать уменьшенные стандартизованные концентрации для детей [4].

Инъекционные растворы детям назначаются в уменьшенных (по сравнению со взрослыми) объемах [5]. В клинической педиатрической практике отмечаются проблемы частичного и повторного использования вскрытых упаковок растворителей и разбавителей ЛП, их нерегламентированного хранения [6], что создает дополнительные риски инъекционной фармакотерапии у детей [7, 8]. Для сокращения потерь ряд авторов рекомендуют перепакетку инъекционного раствора промышленного производства во флаконы меньшего объема в условиях аптеки [9], однако такое предложение создает риск пирогенности ЛП вследствие нарушения целостности упаковки и недопустимости повторной термической стерилизации.

Вышеизложенное обуславливает необходимость производства растворителей и разбавителей ЛП в

упаковках уменьшенных объемов для педиатрии. В связи с указанным является актуальным изучение ассортимента растворителей и разбавителей для парентерального введения ЛП в аспекте видов упаковки и уменьшенных объемов для применения в педиатрии на отечественном фармацевтическом рынке, а также реальной клинической практики использования лекарственных форм растворителей и разбавителей в детском многопрофильном стационаре.

Цель исследования – анализ ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального применения (на примере воды для инъекций, изотонических растворов натрия хлорида, глюкозы, Рингера и Рингера лактата) на российском фармацевтическом рынке и в детском многопрофильном стационаре.

Материалы и методы. Объектами исследования явились данные Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) [10], требования-накладные ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» на ЛП, отгруженные со склада по адресу Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ДРКБ) в 2022 г., прайс-листы на лекарственные средства ЗАО НПК «Катрен», АО ЦВ «ПРОТЕК», ФК «Пульс», ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» (сентябрь, 2023); данные научной литературы.

В исследовании определяли коэффициенты полноты, широты и глубины ассортимента растворителей и разбавителей ЛП для парентерального применения [11, 12].

Коэффициент полноты ассортимента (K_n) рассчитывали по формуле

$$K_n = \frac{P_{\text{факт}}}{P_{\text{баз}}},$$

где $P_{\text{факт}}$ – количество видов первичной упаковки растворителей и разбавителей, имеющих в ДРКБ;

$P_{\text{баз}}$ – количество видов первичной упаковки растворителей и разбавителей, зарегистрированных в ГРЛС ($P_{\text{баз}} = 3$).

Коэффициент широты ассортимента ($K_{\text{ш}}$) рассчитывали по формуле

$$K_{\text{ш}} = \frac{\text{Ш}_{\text{факт}}}{\text{Ш}_{\text{баз}}}$$

где $\text{Ш}_{\text{факт}}$ – количество ассортиментных групп изучаемых растворителей и разбавителей, имеющих в ДРКБ;

$\text{Ш}_{\text{баз}}$ – количество изучаемых ассортиментных групп растворителей и разбавителей ($\text{Ш}_{\text{баз}} = 4$).

Коэффициент глубины ассортимента ($K_{\text{г}}$) рассчитывали по формуле

$$K_{\text{г}} = \frac{\Gamma_{\text{факт}}}{\Gamma_{\text{баз}}}$$

где $\Gamma_{\text{факт}}$ – количество вариантов предложения растворителей и разбавителей в ДРКБ;

$\Gamma_{\text{баз}}$ – количество вариантов предложения растворителей и разбавителей в ГРЛС.

Предложение растворителя – конечная форма выпуска с учетом показателей объема и вида упаковки.

В исследовании использованы методы логического, сравнительного, статистического и контент-анализа.

Результаты и обсуждение. Для обоснования номенклатуры объектов исследования – растворителей и разбавителей – был проведен анализ раздела «Способ применения и дозы / Введение» Инструкций по применению ЛП для медицинского применения наиболее часто используемых в педиатрических стационарах [2], – «Цефтриаксон, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения / для инфузий», «Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения», «Цефуросим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения», «Цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения», «Цефоперазон + Сульбактам, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения», «Амоксициллин + клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения».

Установлено, что в качестве растворителей лиофилизированных порошков рекомендовано использование воды для инъекций, изотонических растворов натрия хлорида (0,9%) и глюкозы (5%), растворов Рингера (МНН: Натрия хлорид раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид]) и Рингера лактата (МНН: Натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия лактат]). Кроме того, изотонический раствор глюкозы (5%) рекомендуется в Инструкциях по медицинскому применению как разбавитель для внутривенного струйного и капельного введения инъекционных ЛП, отмеченных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве основных лекарственных средств у детей [13]: дексаметазона, дигоксина, ондансетрона, ибупрофена и др.

Следует отметить, что в Инструкциях по медицинскому применению ЛП (например, «Амоксициллин + клавулановая кислота, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения») отмечается возможность использования в качестве растворителя или разбавителя для парентерального применения кристаллоидных растворов «кальция хлорида и натрия хлорида», «калия хлорида 0,3% и натрия хлорида 0,9%», не зарегистрированных в России [10].

Проведен анализ данных о регистрации ЛП – растворителей и разбавителей – в ГРЛС [10] по ключевым словам в строке «торговое наименование»: «вода», «натрия хлорид», «глюкоза», «Рингер».

Установлено, что в ГРЛС зарегистрировано 131 торговое наименование (ТН) указанных растворителей и разбавителей ЛП для парентерального применения (вода для инъекций – 33, раствор натрия хлорида изотонический – 49, растворы Рингера и Рингера лактата – 18, раствор глюкозы 5% – 31) (рис. 1).

Все указанные растворители и разбавители ЛП включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП (ЖНВЛП) [14], и большинство ТН производятся на российских фармацевтических предприятиях (рис. 2), что является важным для отечественного здравоохранения.

Проведен анализ раздела «Упаковки» на страницах зарегистрированных ЛП на сайте ГРЛС. Установлено, что изучаемые растворители и разбавители ЛП для парентерального применения производятся в ампулах (в том числе пластиковых – буфусах, тубик-капельницах), флаконах и бутылках (в стеклянных и пластиковых), контейнерах и пакетах (рис. 3).

Среди представленных в ГРЛС видов первичной упаковки воды для инъекций преобладают ампулы (61%), изотонического раствора натрия хлорида – контейнеры и пакеты (49%), раствора глюкозы 5%-го – флаконы и контейнеры. Первичной упаковкой инъекционных растворов Рингера и Рингера лактата являются контейнеры и пакеты (58%) и флаконы (42%). Для первичной упаковки раствора глюкозы 5%-го и растворов Рингера и Рингера лактата ни один производитель не использует ампулы.

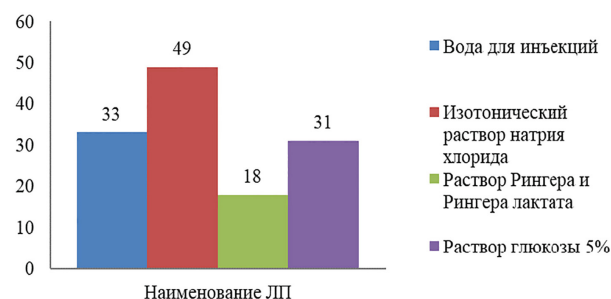


Рис. 1. Количество торговых наименований растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального применения, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств

Fig. 1. Number of trade names of solvents and diluents for parenteral medicines registered in the State Register of Medicines

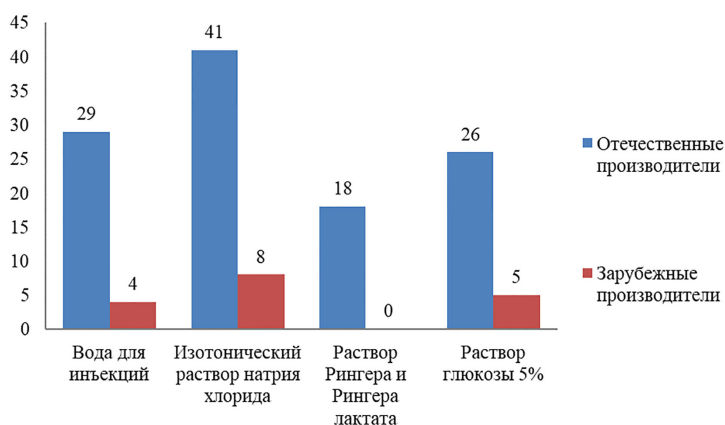


Рис.2. Распределение торговых наименований растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального применения по странам производителя
Fig.2. Distribution of the trade names of solvents and diluents for parenteral medicines by manufacturing countries

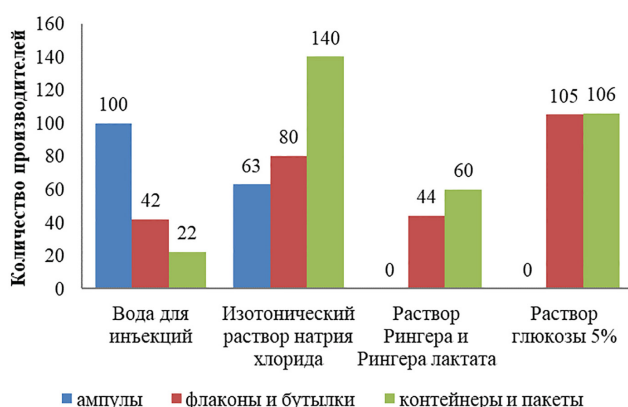


Рис.3. Распределение торговых наименований растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального применения по видам упаковки
Fig.3. Distribution of the trade names of solvents and diluents for parenteral medicines by packaging types

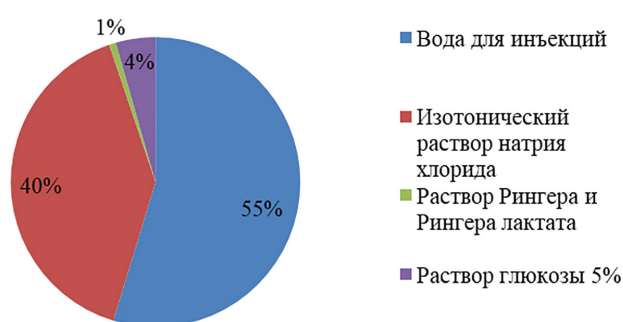


Рис.4. Структура ассортимента растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального применения, поставляемых в ДРКБ
Fig.4. Structure of the assortment of solvents and diluents for parenteral medicines, shipped to the Republic Clinical Children's Hospital

Реальная клиническая практика использования растворителей и разбавителей ЛП для парентерального применения в педиатрии была изучена на примере крупнейшего многопрофильного детского стационара – ДРКБ [15], лекарственное обеспечение которого осуществляет ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» («Таттехмедфарм») [16].

Структура поставок в ДРКБ растворителей ЛП для парентерального применения представлена на рис. 4.

В многопрофильном педиатрическом стационаре преимущественно используются вода для инъекций (55% номенклатурных позиций) и 0,9%-й раствор натрия хлорида (40%). Применяется также изотонический 5%-й раствор глюкозы (4% номенклатурных позиций). Растворы Рингера и Рингера лактата применяются в ДРКБ в значительно меньших количествах.

Коэффициент широты ассортимента растворителей и разбавителей в ДРКБ $K_{\text{ш}} = 1$ (в стационаре присутствуют все четыре наименования ЛП).

Коэффициент полноты ассортимента растворителей и разбавителей в ДРКБ $K_{\text{п}} = 1$ (в стационаре присутствуют все виды первичной упаковки данной группы ЛП – ампулы, флаконы и бутылки, контейнеры и пакеты).

Были сопоставлены данные о регистрации объемов первичной упаковки ЛП – растворителей и разбавителей – для парентерального применения в ГРЛС (вода для инъекций, раствор натрия хлорида 0,9%-ный, растворы Рингера и Рингера лактата, раствор глюкозы 5%-ный) и данные о поставках указанных наименований ЛП в ДРКБ – (рис. 5–8). При выполнении сравнительного анализа особое внимание обращали на объемы первичной упаковки растворителей и разбавителей ЛП для парентерального применения 50 миллилитров (мл) и менее.

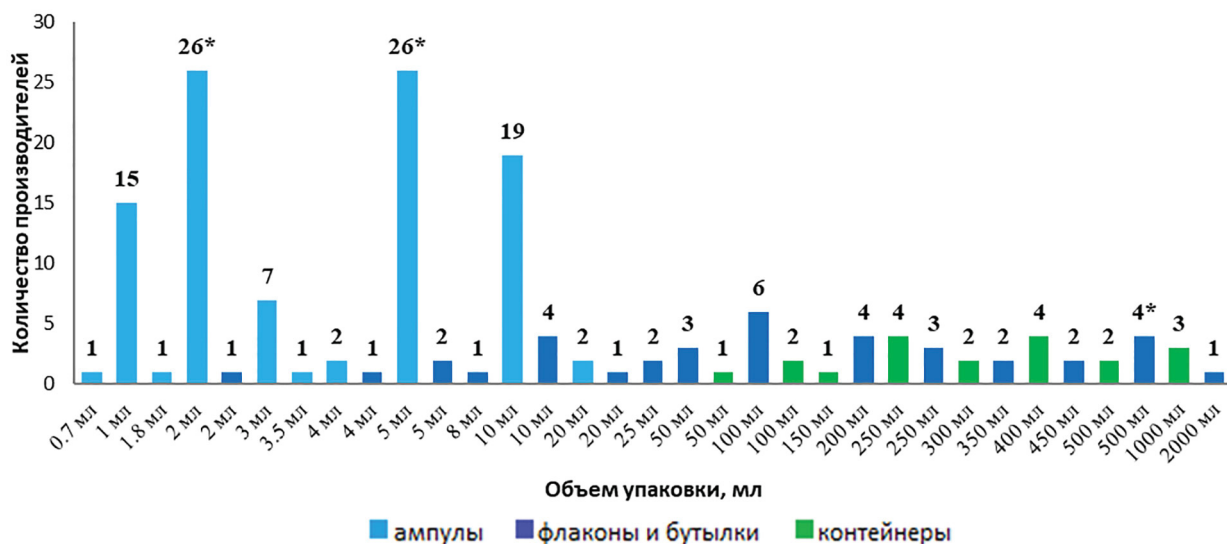


Рис.5. Ассортимент зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств форм выпуска лекарственного препарата «Вода для инъекций»

Fig.5. Range of medicines registered in the State Register of Medicines as "Water for Injection."

*Отмечены объемы первичной упаковки, отгруженные в ДРКБ со склада ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана»



Рис.6. Ассортимент зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств форм выпуска лекарственного препарата «Раствор натрия хлорида 0,9%»

Fig.6. Range of medicines registered in the State Register of Medicines as "0.9% Sodium Chloride Solution."

*Отмечены объемы первичной упаковки, отгруженные в ДРКБ со склада ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана»

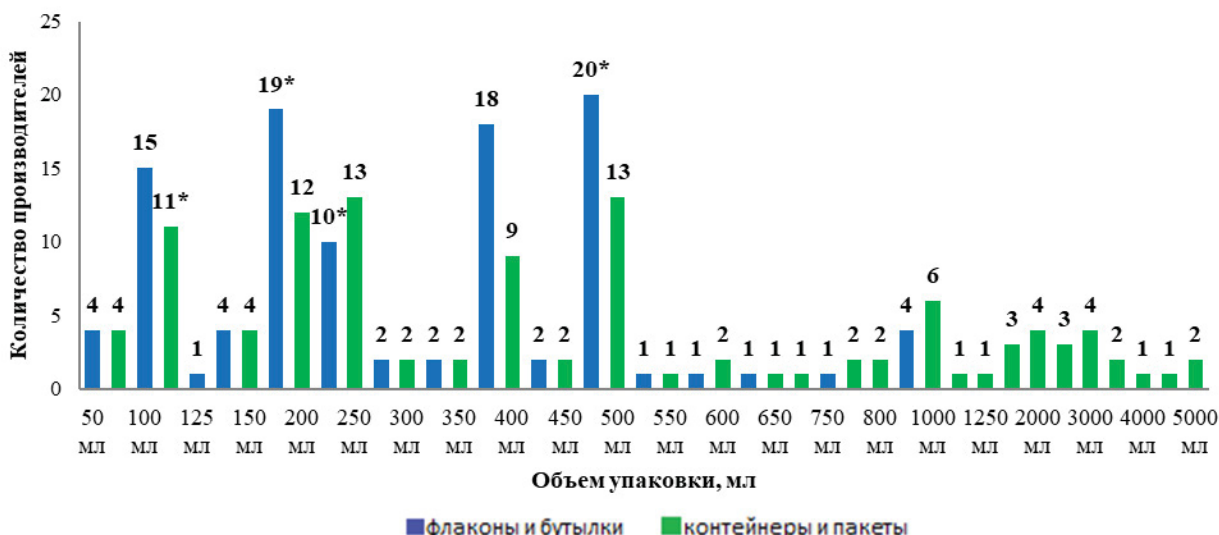


Рис.7. Ассортимент зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств форм выпуска лекарственного препарата «Раствор глюкозы 5%»

Fig.7. Range of medicines registered in the State Register of Medicines as "5% Glucose Solution."

*Отмечены объемы первичной упаковки, отгруженные в ДРКБ со склада ГУП «Медицинская техника и фармацевция Татарстана»

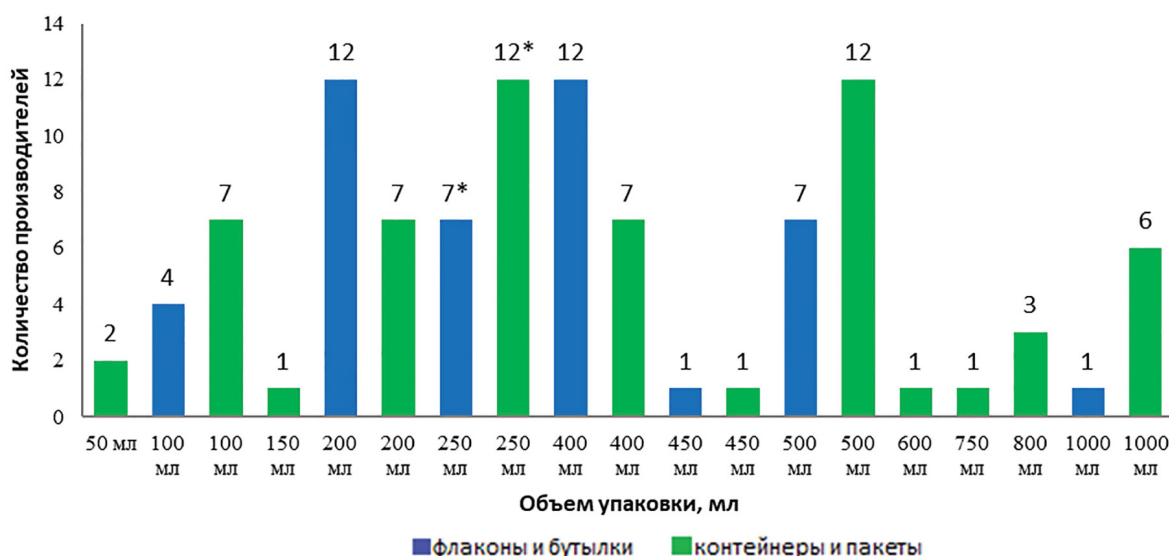


Рис.8. Ассортимент зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств форм выпуска лекарственных препаратов «Раствор Рингера» и «Раствор Рингера лактата»

Fig.8. Range of medicines registered in the State Register of Medicines as "Ringer Solution" and "Ringer's Lactate Solution."

*Отмечены объемы первичной упаковки, отгруженные в ДРКБ со склада ГУП «Медицинская техника и фармацевция Татарстана»

Из данных, представленных на рис.5, следует, что ЛП «Вода для инъекций» характеризуется наибольшим разнообразием зарегистрированных объемов ЛП в первичной упаковке – от 0,7 мл до 2 литров (л), причем в ГРЛС представлены 25 вариантов малых объемов (до 50 мл), что соответствует потребностям педиатрии. Однако в ДРКБ поступают только три варианта форм выпуска воды для инъекций – ампулы 2 мл и 5 мл, и флаконы объемом 500 мл. Возможно, это объясняется малым количеством фармацевтических предприятий, производящих

воду для инъекций в малых объемах. Большинство предприятий выпускают воду для инъекций в ампулах объемом 2 мл, 5 мл и 10 мл, а востребованные для педиатрии формы выпуска воды для инъекций во флаконах объемом 20 мл, 25 и 50 мл зарегистрировали в ГРЛС 1–3 предприятия.

Изотонический раствор натрия хлорида 0,9%-ный, наиболее востребованный в педиатрии как разбавитель ЛП для внутривенного струйного и капельного введения [17], представлен в ГРЛС объемами для этих целей 10 мл и 50 мл, а необходимые

для инфузионной терапии в педиатрической практике объемы 20 мл и 25 мл не зарегистрированы в России. В ДРКБ поступает 0,9%-ный раствор натрия хлорида в первичной упаковке объемом 10 мл в ампулах, 100 мл и более – во флаконах и пакетах, и отсутствуют востребованные для капельного введения в педиатрии формы выпуска 0,9%-го раствора натрия хлорида во флаконах объемом 50 мл и менее (см. рис.6). Изотонический 0,9%-ный раствор натрия хлорида, по данным FDA, зарегистрирован в США в первичных упаковках объемом 20 мл, 25 мл и 30 мл [18], а в Великобритании [19] – объемом 20 мл.

Однако изотонический раствор натрия хлорида во флаконах и пакетах объемом 50 мл выпускают 9 предприятий, и отсутствие данного ЛП в детском многопрофильном стационаре, по-видимому, обусловлено отсутствием заявок на проведение закупок.

Установлено, что раствор глюкозы 5%-ный изотонический – необходимый растворитель лиофилизированных порошков и разбавитель ЛП для внутривенного введения не зарегистрирован в ГРЛС в объемах менее 50 мл необходимых для педиатрии. В ДРКБ данный ЛП представлен объемами 100 мл и более (см. рис.7), что обуславливает материальные потери при неполном использовании упаковки в детской практике или фармацевтические риски повторного использования вскрытой упаковки ЛП [7]. Необходимо отметить, что, по данным FDA, в США зарегистрированы формы выпуска 5%-ного раствора глюкозы в первичной упаковке 25 мл [18].

Кристаллоидные растворы Рингера и Рингера лактата представлены в ДРКБ в первичной упаковке флаконы и контейнеры объемом 250 мл и более, хотя в ГРЛС имеются данные о регистрации данных ЛП в объемах 50 мл, 100 мл, 150 мл и 200 мл, причем объем 100 мл зарегистрировали 11, а 200 мл – 17 предприятий (рис.8).

Коэффициент глубины ассортимента изучаемых растворителей и разбавителей ЛП для парентерального применения в отношении объемов первичной упаковки K_f составил 0,102.

Для выявления причин неполного ассортимента растворителей и разбавителей ЛП в детском стационаре был проведен анализ предложений изучаемых наименований ЛП на региональном фармацевтическом рынке Республики Татарстан – по данным прайс-листов крупнейших оптовых дистрибьюторов (табл. 1).

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что на региональном фармацевтическом рынке имеется примерно вдвое больше вариантов предложений растворителей и разбавителей ЛП, чем в ДРКБ, и это обуславливает возможности расширения ассортимента данной группы ЛП в детском многопрофильном стационаре. Однако, по сравнению с ассортиментом растворителей и разбавителей ЛП, зарегистрированных в ГРЛС, региональный рынок насыщен на 1/3–1/5, что иллюстрируют макро-, мезо- и микроконтуры ассортимента, сформированные по результатам исследования (рис.9).

Можно предположить, что фармацевтические промышленные предприятия производят не полный спектр вариантов объемов первичной упаковки растворителей и разбавителей ЛП, зарегистрированных в ГРЛС.

Выводы

1. Основной ассортимент растворителей и разбавителей ЛП для парентерального применения представлен ЛП: вода для инъекций, раствор натрия хлорида 0,9%-й, раствор глюкозы 5%-й, растворы Рингера и Рингера лактата. Высокая значимость данных ЛП для здравоохранения подтверждается включением их в Перечень ЖНВЛП. Все указанные ЛП производятся преимущественно отечественными фармацевтическими предприятиями.

2. В России не зарегистрированы и не производятся уменьшенные объемы (20–30 мл) растворов натрия хлорида 0,9%-го, глюкозы 5%-го, Рингера и Рингера лактата во флаконах для внутривенного капельного введения в педиатрической практике. Полученные данные представляют интерес для фармацевтических производственных предприятий

Таблица 1

Количество вариантов предложений растворителей и разбавителей лекарственных препаратов в прайс-листах оптовых дистрибьюторов и в ДРКБ

Table 1

Number of offer options of solvents and diluents for medicines in the price lists of wholesale distributors and in the Republic Clinical Children's Hospital

Торговое наименование	ГРЛС	Оптовые дистрибьюторы				K_f ассортимента на региональном фарм. рынке	ДРКБ	K_f ассортимента в ДРКБ
		Катрен	Протек	Пульс	Таттех медфарм			
Вода для инъекций	41	4	1	1	5	0,268	3	0,073
Раствор натрия хлорида 0,9%	59	7	1	4	10	0,373	9	0,153
Растворы Рингера и Рингера лактата	25	4	0	1	0	0,200	2	0,080
Раствор глюкозы 5%	51	4	0	0	5	0,176	4	0,078

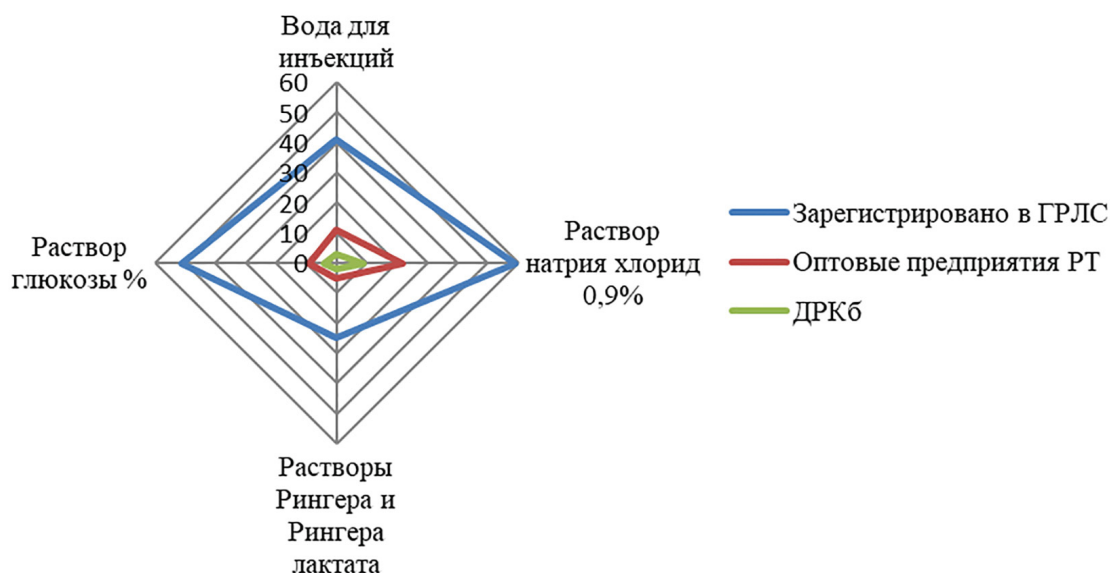


Рис.9. Макро-, мезо- и микроконтуры ассортимента растворителей и разбавителей лекарственных препаратов для парентерального применения (количество вариантов предложений, ед.)
 Fig.9. Macro-, meso- and microcircuits of the available solvents and diluents for parenteral medicines (number of offer options and units)

при формировании ассортиментного портфеля и обуславливают перспективы расширения ассортимента форм выпуска данной группы ЛП.

3. Коэффициент глубины ассортимента извлекаемых растворителей и разбавителей ЛП для парентерального применения в отношении объемов первичной упаковки в детском многопрофильном стационаре составляет 0,102. Это свидетельствует о необходимости учета медицинскими организациями возможностей фармацевтического рынка при составлении заявок на поставку лекарственных средств.

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. Справочник кодов общероссийских классификаторов «КлассИнформ». [Spravochnik kodov obshcherossijskih klassifikatorov "KlassInform" [Directory of codes of all-Russian classifiers "ClassInform"]. (In Russ.)). Режим доступа: <https://classinform.ru/atc-classifikatsija/v07ab.html> (дата обращения: 01.09.2023)
2. Абдуллина Ю.А., Егорова С.Н., Хаятов А.Р., Ахметова Т.А. Исследование лекарственных препаратов для парентерального введения, применяемых в детской медицинской организации // Ремедиум. – 2022. – Т. 26, № 4. – С.298–302. [Abdullina YA, Egorova SN, Hayatov AR, Akhmetova TA. Issledovanie lekarstvennykh preparatov dlya parenteral'nogo vvedeniya, primenyaemykh v detskoj medicinskoj organizacii [Study of drugs for parenteral administration used in a children's medical organization]. Remedium [Remedium]. 2022; 26 (4): 298–302. (In Russ.)). DOI: 10.32687/1561-5936-2022-26-4-298-302
3. Richey RH, Hughes C, Craig JV, et al. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice. Int J Pharm. 2017 Feb 25; 518 (1-2): 155–166. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.032
4. Bulmer J, Drinnan M, Smith J. Technical response to the Neonatal and Paediatric Pharmacist Group's proposal to standardise intravenous infusion concentrations for children in the UK. Arch Dis Child. 2023; 108 (4): 314-315. DOI: 10.1136/archdischild-2022-325053
5. Ainscough LP, Ford JL, Morecroft CW, et al. Accuracy of intravenous and enteral preparations involving small volumes for paediatric use: a review. Eur J Hosp Pharm. 2018; 25 (2): 66–71. DOI: 10.1136/ejpharm-2016-001117
6. Егорова С.Н., Абдуллина Ю.А. Полнота использования упаковки лекарственных препаратов для парентерального применения в детском стационаре: результаты анкетирования медицинских работников отделений хирургического профиля // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т.8, №1. – С.14–21. [Egorova SN, Abdullina YA. Polnota ispol'zovaniya upakovki lekarstvennykh preparatov dlya parenteral'nogo primeneniya v detskom stacionare: rezul'taty anketirovaniya medicinskih rabotnikov otdelenij hirurgicheskogo profilya [Complete use of drug packaging for parenteral use in a children's hospital: results of a survey of medical workers in surgical departments]. Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya [Modern organization of drug supply]. 2021; 8 (1): 14–21. (In Russ.)). DOI: 10.30809/solo.1.2021.2
7. Егорова С.Н., Абдуллина Ю.А. Фармацевтические риски инъекционной фармакотерапии: роль медицинской сестры // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – Т.11, №1. – С.63–72. [Farmaceuticheskie riski in"ekcionnoj farmakoterapii: rol' medicinskoj sestry [Pharmaceutical risks of injection pharmacotherapy: the role of the nurse]. Bezopasnost' i risk farmakoterapii [Safety and risks of pharmacotherapy]. 2023; 11 (1): 63–72. (In Russ.)). DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-1-333

8. Mattner F, Gastmeier P. Bacterial contamination of multiple-dose vials: a prevalence study. *Am J Infect Control*. 2004; 32 (1): 12–16. DOI: 10.1016/j.ajic.2003.06.004
9. Bjornson L, Bucevska M, Tilley P, Verchere C. Is it safe to re-access sodium bicarbonate bottles for use in minor surgery? *J Pediatr Surg*. 2018; 53 (11): 2290–2293. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.04.005. PMID: 29724436
10. Государственный реестр лекарственных средств [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [State Register of Medicines] (In Russ.)]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 07.08.2023)
11. Урусова Л.Х., Горячев А.Б., Кабакова Т.И. Теоретические основы формирования и управления товарным ассортиментом организации оптовой торговли лекарственными средствами // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т.24, №2. – С.63–72. [Urusova LH, Goryachev AB, Kabakova TI. Teoreticheskie osnovy formirovaniya i upravleniya tovarnym assortimentom organizacii optovoj trgovli lekarstvennymi sredstvami [Theoretical foundations of the formation and management of the product range of the organization of wholesale trade in medicines]. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's* [Medical and pharmaceutical journal Pulse]. 2022; 24 (2): 63–72. (In Russ.)]. DOI: 10.26787/nyd-ha-2686-6838-2022-24-2-63-72
12. Дзюлиева А.И., Зоннова М.В. Показатели глубины и широты ассортимента в деятельности торгового предприятия // Качество продукции, технологий и образования: материалы XVII Международной научно-практической конференции (Магнитогорск, 30 апреля 2022 г.). Магнитогорск: Магнитогорский государственный технический университет им. Г.И. Носова, 2022. – С.137–139. [Dzholieva AI, Zonova MV. Pokazateli glubiny i shirotы assortimenta v deyatel'nosti trgovogo predpriyatiya [Indicators of the depth and breadth of assortment in the activities of a trading enterprise]. *Magnitogorsk: Magnitogorskij gosudarstvennyj tekhnicheskij universitet imeni GI Nosova; Kachestvo produkcii, tekhnologij i obrazovaniya: materialy XVII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii (30 aprelya 2022 god)* [Magnitogorsk: Magnitogorsk State Technical University named after GI Nosova; Quality of products, technologies and education: materials of the XVII International Scientific and Practical Conference (April 30, 2022)]. 2022; 137–139. (In Russ.)].
13. Всемирная организация здравоохранения. Примерный Перечень основных лекарственных средств у детей: 7-й перечень // Европейское региональное бюро. - 2019. [Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya [World Health Organization]. *Primernyj Perechen' osnovnyh lekarstvennyh sredstv u detej: 7-j perechen'* [Approximate List of Essential Medicines for Children: 7th list]. *Evropejskoe regional'noe byuro* [Regional Office for Europe]. 2019. (In Russ.)]. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331991/WHO-EURO-2020-480-40215-53827-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи : распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 09.06.2023) [Ob utverzhdenii perechnya zhizненно neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov, a takzhe perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi : rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 12/10/2019 № 2406-r (redakciya ot 09/06/2023) [On approval of the list of vital and essential medicines, as well as lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines needed for medical care: Order of the Government of the Russian Federation of 12/10/2019 № 2406-r (edition of 09/06/2023)]. 2023. (In Russ.)]. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/
15. Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: офиц. сайт. [Gosudarstvennoye avtonomnoye uchrezhdeniye zdavoohraneniya «Detskaya respublikanskaya klinicheskaya bol'nitsa Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Tatarstan»: ofitsial'nyy sayt [The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan": official site. Режим доступа: <https://www.drkbmzrt.ru/> (In Russ.)].
16. Об обеспечении медицинских организаций Республики Татарстан лекарственными средствами, медицинскими изделиями, специализированными продуктами лечебного питания, средствами для дезинфекции, иммунобиологическими препаратами: распоряжение Кабинета Министров Республики Татарстан № 2847-р от 31 декабря 2013 г. [Ob obespechenii medicinskih organizacij Respubliki Tatarstan lekarstvennymi sredstvami, medicinskimi izdeliyami, specializirovannymi produktami lechebnogo pitaniya, sredstvami dlya dezinfekcii, immunobiologicheskimi preparatami : rasporyazhenie Kabineta Ministrov Respubliki Tatarstan № 2847-r ot 31 dekabrya 2013 g. [Order of the Cabinet of Ministers of the Republic of Tatarstan № 2847-r dated December 31, 2013: On providing medical organizations of the Republic of Tatarstan with medicines, medical devices, specialized medical nutrition products, disinfectants, immunobiological preparations]. 2013. (In Russ.)]. Режим доступа: <https://tatarstan-gov.ru/doc/65088>
17. Morris S. Stability study of omeprazole diluted in sodium chloride for intravenous infusion and discussion of current practice in intensive care units for children in the UK. *Arch is a child*. 2016; 101 (9): e2. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311535.19
18. Агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США: офиц. сайт. [Agentstvo Ministerstva zdavoohraneniya i social'nyh sluzhb SSHA: ofitsial'nyy sayt [Agency of the US Department of Health and Human Services: official site. Режим доступа: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>].
19. Исполнительное агентство Департамента здравоохранения и социального обеспечения Великобритании: офиц. сайт. [Ispolnitel'noe agentstvo Departamenta zdavoohraneniya i social'nogo obespecheniya Velikobritanii: ofitsial'nyy sayt [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): official site. Режим доступа: <https://products.mhra.gov.uk/>].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА – ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ СРЕЗ ЗНАНИЙ ВРАЧЕЙ. ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ «ASSA-III»

БОНЦЕВИЧ РОМАН АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9328-3905; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет»; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог. Тел.: (920) 206-63-10. E-mail: dr.bontsevich@gmail.com

ВОДЯНИНА АЛЕКСАНДРА ЯРОСЛАВОВНА, ORCID ID: 0009-0004-6951-8833; студентка ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел.: (906) 608-35-08. E-mail: aleks.123456789@list.ru

УМЕРЕНКОВ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0005-1849-8438; студент ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел.: (999) 700-26-96. E-mail: anonimu-podarim@mail.ru

УМЕРЕНКОВА ИРИНА АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0008-0589-891X; студентка ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел.: (920) 578-32-08. E-mail: iriskagaitanova@gmail.com

ЦЫГАНКОВА ОКСАНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-0207-7063; докт. мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник НИИ терапии и профилактической медицины филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИЦИГ СО РАН», Россия, 630091, г. Новосибирск, пр-кт Красный, 52. E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

ПРОЗОРОВА ГАЛИНА ГАРАЛЬДОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8675-1590; докт. мед. наук, профессор кафедры терапевтических дисциплин ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. Тел.: (910) 739-57-27, e-mail: prozorovagg@gmail.com

БАТИЩЕВА ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4771-7466; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. Тел.: (473) 265-68-47. E-mail: bat13@mail.ru

ТРИБУНЦЕВА ЛЮДМИЛА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3617-8578; канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Института ДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. Тел.: (473) 265-68-47, (920) 210-38-00. E-mail: tribunzewa@yandex.ru

НЕВЗОРОВА ВЕРА АФАНАСЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0117-0349; докт. мед. наук, профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, г. Владивосток, ул. Острякова, 2. Тел.: (914) 790-48-52. E-mail: nevzorova@inbox

МАРТЫНЕНКО ИРИНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5181-0279; канд. мед. наук, доцент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 690002, г. Владивосток, ул. Острякова, 2. Тел.: (953) 208-92-77. E-mail: irina.martynenko11@mail.ru

КОМПАНИЕЦ ОЛЬГА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9449-9241; канд. мед. наук, доцент кафедры терапии №1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4. Тел.: (918) 440-50-77. E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru

ЭБЗЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6573-4169; канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Тел.: (925) 561-77-37. E-mail: veta-veta67@mail.ru

КРОТКОВА ИРИНА ФЕДОРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9597-1648; канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Тел.: (915) 425-00-40. E-mail: KROTIRA@mail.ru

ШАБАНОВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2460-6467; канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Тел.: (910) 210-76-38. E-mail: dr.ev-genyi85@mail.ru

БОЧАНОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-4371-2342; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии имени доцента Б.М. Зельмановича, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. Тел.: (391) 220-13-61. E-mail: bochanova@list.ru

КЕТОВА ГАЛИНА ГРИГОРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-4678-6841; докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел.: (351) 232-73-69. E-mail: galina_ketova@mail.ru

БАРЫШЕВА ВАЛЕРИЯ ОЛЕГОВНА, ORCID ID: 0000-0001-7762-7854; канд. мед. наук, врач-клинический фармаколог ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Тел.: (902) 891-04-71. E-mail: valeriya.bar@mail.ru
СОЛОВЬЕВА ЛИЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7495-0258; врач-терапевт многопрофильной поликлиники «Гармония здоровья» ООО «МАКСБелмед», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Пушкина, 34. Тел.: (961) 170-00-31. E-mail: liliya.sol@rambler.ru

Реферат. Введение. С каждым годом увеличивается количество случаев заболевания бронхиальной астмой. Несмотря на усовершенствование клинических рекомендаций, предлагаемых национальными обществами и комитетом экспертов GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention), Бронхиальная астма продолжает оставаться актуальной и значимой проблемой здравоохранения. В ряде базовых вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и фармакотерапии уровень знаний специалистов здравоохранения остается на недостаточном уровне. **Цель.** Исследование базовых знаний врачей разных регионов по теме «Бронхиальная астма». **Материалы и методы исследования.** Проведение мультицентрового анонимного опроса врачей-специалистов в области знаний и предпочтений по бронхиальной астме. Это третий этап проекта ASSA («Assessment of senior medical students in the field of bronchial asthma»). Статистические данные обрабатывались с использованием критерия Пирсона хи-квадрат (χ^2) и дополняющих поправок. **Результаты и их обсуждение.** В период 2019–2023 гг. проведено анонимное анкетирование 472 врачей в десяти городах и регионах России. В целом выявлен относительно удовлетворительный уровень базовых специалистов – в среднем по исследованию 65,8%. При этом отмечено более глубокое понимание базовых и теоретических аспектов этиопатогенеза и диагностики бронхиальной астмы (средний результат в блоке составил 84,1%), а блок с вопросами лечения заболевания оказался более сложным (средний результат – 52,1%). Респонденты дали лучшие ответы на вопросы о наименовании длительного приступа удушья (95,6%), уровнях контроля над бронхиальной астмой (93,6%), основных методах диагностики бронхиальной астмы (91,3%); худшие результаты получены на вопросы о выборе рациональной тактики лечения при легкой бронхиальной астме на 1-й и 2-й ступенях терапии (34,7%) и (32,2%), показаниях к сублингвальной иммунотерапии (12%) и показаниях к добавлению тиотропия (33,6%). **Выводы.** По результатам исследования был сделан вывод, что врачи в целом имеют относительно удовлетворительный уровень знаний по основным вопросам, связанным с определением, этиопатогенезом и диагностикой бронхиальной астмы. Однако, знания о современных подходах к фармакотерапии недостаточны, эти вопросы требуют углубленного и дополнительного изучения. Установлена специфическая динамика знаний врачей в зависимости от стажа. **Ключевые слова.** Бронхиальная астма, анкетирование, врачи, фармакотерапия астмы, фармакоэпидемиологическое исследование.

Для ссылки: Бонцевич Р.А., Водяхина А.Я., Умеренков А.А. [и др.]. Бронхиальная астма – фармакоэпидемиологический срез знаний врачей. Итоги исследования «ASSA-III» // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.23–33. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).23-33.

BRONCHIAL ASTHMA: PHYSICIANS' PHARMACOEPIDEMIOLOGIC KNOWLEDGE ASSESSMENT. ASSA-III RESULTS

BONTSEVICH ROMAN A., ORCID ID: 0000-0002-9328-3905; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Diseases No. 2, Mari State University; Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University; Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Therapist, Pulmonologist, Clinical Pharmacologist. Tel.: +7 (920) 206-63-10. E-mail: dr.bontsevich@gmail.com
VODYAKHINA ALEXANDRA Y., ORCID ID: 0009-0004-6951-8833; Student, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., 308015 Belgorod, Russia. Tel.: +7 (906) 608-35-08. E-mail: aleks.123456789@list.ru
UMERENKOV ALEXANDER A., ORCID ID: 0009-0005-1849-8438; Student, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., 308015 Belgorod, Russia. Tel.: +7 (999) 700-26-96. E-mail: anonimu-podarim@mail.ru
UMERENKOVA IRINA A., ORCID ID: 0009-0008-0589-891X; Student, Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., 308015 Belgorod, Russia. Tel.: +7 (920) 578-32-08. E-mail: iriskagaitanova@gmail.com
TSYGANKOVA OKSANA V., ORCID ID: 0000-0003-0207-7063; Dr. sc. med., Professor at the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Senior Researcher at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal Research Center of ICG SB RAS, 52 Krasny Ave., 630091 Novosibirsk, Russia. E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru
PROZOROVA GALINA G., ORCID ID: 0000-0001-8675-1590; Dr. sc. med., Professor at the Department of Therapeutic Disciplines, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, 10 Studentskaya str., 394036 Voronezh, Russia. Tel.: +7 (910) 739-57-27. E-mail: prozorovagg@gmail.com
BATISHCHEVA GALINA A., ORCID ID: 0000-0003-4771-7466; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, 10 Studentskaya str., 394036 Voronezh, Russia. Tel.: +7 (473) 265-68-47. E-mail: bat13@mail.ru
TRIBUNTSEVA LYUDMILA V., ORCID ID: 0000-0002-3617-8578; Cand. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Disciplines, Institute of Additional Professional Education, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, 10 Studentskaya str., 394036 Voronezh, Russia. Tel.: +7 (473) 265-68-47, +7 (920) 210-38-00. E-mail: tribunzewa@yandex.ru
NEVZOROVA VERA A., ORCID ID: 0000-0002-0117-0349; Dr. sc. med., Professor, Director of the Institute of Therapy and Imaging Diagnostics, Pacific State Medical University, 2 Ostryakova str., 690002, Vladivostok, Russia. Tel.: +7 (914) 790-48-52. E-mail: nevzorova@inbox

MARTYNYENKO IRINA M., ORCID ID: 0000-0002-5181-0279; Cand. sc. med., Associate Professor, Institute of Therapy and Imaging Diagnostics, Pacific State Medical University, 2 Ostryakova str., 690002, Vladivostok, Russia.

Tel.: +7 (953) 208-92-77. E-mail: irina.martynenko11@mail.ru

KOMPANIETS OLGA G., ORCID ID: 0000-0001-9449-9241; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University, 4 Mitrofan Sedin str., 350063 Krasnodar, Russia. Tel.: +7 (918) 440-50-77. E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru

EBZEEVA ELIZAVETA Y., ORCID ID: 0000-0001-6573-4169; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya str., Bldg. 1, 125993 Moscow, Russia. Tel.: +7 (925) 561-77-37. E-mail: veta-veta67@mail.ru

KROTKOVA IRINA F., ORCID ID: 0000-0002-9597-1648; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya str., Bldg. 1, 125993 Moscow, Russia. Tel.: +7 (915) 425-00-40. E-mail: KROTIRA@mail.ru

SHABANOV EVGENY A., ORCID ID: 0000-0002-2460-6467; Cand. sc. med., Assistant at the Department of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University, 3 K. Marx str., 305041 Kursk, Russia. Tel.: +7 (910) 210-76-38. E-mail: dr.ev-geniy85@mail.ru

BOCHANOVA ELENA N., ORCID ID: 0000-0003-4371-2342; Dr. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Microbiology named after Associate Professor B.M. Zelmanovich; Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizan Zheleznyak str., 660022 Krasnoyarsk, Russia. Tel.: +7 (391) 220-13-61. E-mail: bochanova@list.ru

KETOVA GALINA G., ORCID ID: 0000-0002-4678-6841; Dr. sc. med., Professor, Professor at the Department of Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology, South Ural State Medical University, 64 Vorovsky str., 454092 Chelyabinsk, Russia. Tel.: +7 (351) 232-73-69. E-mail: galina_ketova@mail.ru

BARYSHEVA VALERIA O., ORCID ID: 0000-0001-7762-7854; Cand. sc. med., Clinical Pharmacologist, National Medical Research Center for Endocrinology, 11 Ulyanova str., 117036 Moscow, Russia; Associate Professor at the Department of Healthcare Organization and Public Health with the course of Healthcare Technology Assessment, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Tel.: +7 (902) 891-04-71. E-mail: valeriya.bar@mail.ru

SOLOVYOVA LILIYA V., ORCID ID: 0000-0002-7495-0258; Physician, Garmoniya zdorovya (Harmony of Health) Multidisciplinary Polyclinic, MAXBelmed LLC, 34 Pushkin str., 308015 Belgorod, Russia. Tel.: +7 (961) 170-00-31. E-mail: liliya.sol@rambler.ru

Abstract. Introduction. Number of bronchial asthma (BA) cases increases every year. Despite the improvement of clinical guidelines proposed by national societies and GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) expert committee, BA is still an urgent and significant public health problem. In some basic issues of etiology, pathogenesis, diagnosis, and pharmacotherapy, there is still a deficiency in healthcare professionals' knowledge. **Aim.** To study the basic bronchial asthma knowledge of physicians from different regions. **Materials and Methods.** A multicenter anonymous survey was conducted among medical specialists regarding their knowledge of and preferences in the topic of bronchial asthma. This is the third stage of the ASSA (Assessment of Senior Medical Students in Bronchial Asthma) project. Statistical data were processed using the Pearson chi-square criterion (χ^2) and complementary adjustments. **Results and Discussion.** Over the years 2019-2023, an anonymous survey of 472 physicians was conducted in ten cities and regions of Russia. In general, the level of basic specialists was found to be relatively satisfactory: An average of 65.8 % according to the study. At the same time, a deeper understanding was noted in the basic and theoretical aspects of the BA etiopathogenesis and diagnosis (the average result in the pool of questions was 84.1%), while the pool of questions regarding the disease treatment turned out to be more difficult for the respondents (their average result was 52.1%). The respondents gave the best answers to questions regarding the reference to a prolonged suffocation attack (95.6%), the levels of asthma control (93.6%), and the key methods of BA diagnosis (91.3%); the worst results were obtained for questions related to the choice of reasonable treatment tactics for mild asthma at therapy stages 1 (34.7%) and 2 (32.2%), indications for sublingual immunotherapy (12%), and indications for adding tiotropium (33.6%). **Conclusion.** According to the findings, it was concluded that physicians generally had a relatively satisfactory level of knowledge on the main issues related to the BA definition, etiopathogenesis, and diagnosis. However, their knowledge regarding the advanced approaches to pharmacotherapy is insufficient, and these issues require in-depth and additional studies. We also identified the specific changes in the physicians' knowledge depending on their seniority.

Keywords: bronchial asthma, questionnaire survey, physicians, asthma pharmacotherapy, pharmacoepidemiologic study.

For reference: Bontsevich RA, Vodyakhina AY, Umerenkov AA, et al. Bronchial asthma: Physicians' pharmacoepidemiologic knowledge assessment. ASSA-III Results. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(2): 23-33. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).23-33.

Введение. Определение термина «бронхиальная астма» (БА) представлено в клинических рекомендациях Российского респираторного общества, в соответствии с определением, данным в GINA: «Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей» [1]. В настоящее время брон-

хиальной астмой больны, как минимум, 348 млн. пациентов. В РФ, по данным эпидемиологического исследования, распространенность БА составляет 6,9% среди взрослых [2] и около 10% среди детей и подростков [3]. Внутренние факторы, такие как генетическая предрасположенность к атопии и бронхиальной гиперреактивности, пол и ожирение, а также факторы окружающей среды, такие как аллергены, инфекционные агенты, профессиональные факторы и аэрополлютанты, являются основными факторами, влияющими на развитие и проявление симптомов БА. К формам БА относят: аллергиче-

скую, неаллергическую (вызванную инфекцией, физической нагрузкой или холодным воздухом) и смешанную, при которой как аллергические, так и неаллергические факторы вызывают симптомы бронхиальной астмы [4]. На фоне широкого распространения и большой социальной значимости БА, оценка уровней знаний и предпочтений специалистов является важным аспектом в современном каскаде мероприятий непрерывного образования и повышения качества медицинской помощи.

Цель исследования. Оценка уровня базовых знаний врачей в вопросах определения, этиопатогенеза, клинической картины, фармакотерапии БА с помощью метода анонимного опроса (анкетирования).

Материалы и методы. Данное исследование (анкетирование, фармакоэпидемиологический срез знаний) проводилось в 2019–2023 гг. в 10 городах и регионах России: Белгород, Владивосток, Воронеж, Краснодар, Красноярск, Курск, Москва, Новосибирск, Сахалин, Челябинск.

Исследование продолжает оценку знаний врачей в области заболевания «бронхиальная астма» в рамках стартовавшего в 2014 году многоцентрового проекта «ASSA» (полное название – «Assessment of senior medical students in the field of bronchial asthma», название проекта авторское, в реестрах исследований он не регистрировался) [5]. Во втором этапе, в период с 2017 по 2019 годы, приняли участие 388 врачей из 10 городов, итоговые результаты 2-го этапа были опубликованы в журнале «Фарматека» в 2020 г. [6]. Проведено сравнение между одинаковыми вопросами двух этапов исследования. Кроме того, в 2019–2023 гг. параллельное исследование проводилось также среди студентов (N=486) семи разных центров [подано в печать]. В данной работе авторы приводят краткое сравнение ответов врачей и студентов.

Для проведения исследования была подготовлена специальная анкета (разработана Бонцевичем Р.А. с соавторами, валидизирована на соавторах и пилотной группе респондентов), в которой учитывались основные положения руководства GINA–2019 [1]. Анкета состояла из 21 вопроса. На каждый вопрос можно было дать только один правильный вариант ответа, также было предусмотрено наличие варианта ответа «затрудняюсь ответить». За выбор правильного варианта ответа исследуемому начислялся 1 балл, при указании верного и ошибочного вариантов одновременно ответ считался неполным и оценивался в 0,5 баллов, при выборе неверного ответа респондент получал 0 баллов. Следовательно, максимальный средний балл составлял 1,0 балл, если были даны все верные варианты ответов на вопросы. СПО («Средний уровень полноты ответа на вопрос») – среднее значение суммы верных, частично верных и неверных ответов, аналогичное понятие – «средний уровень правильности ответов».

В работе оценивались средние значения ответов анкетирования каждого респондента, по центрам (городам), средние по отдельным вопросам, средние значения по всей анкете. Кроме того, были исследованы закономерности ответов на отдельные

вопросы, допускались статистически несистемные пропуски на ответы. С целью получения более независимых результатов было использовано анонимное анкетирование.

Полученная информация из анкет была внесена в электронную базу данных и далее обработана с использованием прикладных программ Microsoft Excel и электронного ресурса medstatistic.ru. Статистические данные обрабатывались на основании анализа четырехпольных и произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия согласия Пирсона – хи-квадрат (χ^2), при необходимости – с поправкой Йейтса, расчетом точного критерия Фишера и z-критерия для сравнения относительных величин в больших группах. При подсчете статистической значимости, учитывая условия и ограничения, связанные с использованием таблиц сопряженности, было принято решение объединить центры с малым количеством респондентов (Красноярск и Челябинск), которые не показали статистически значимой разницы при сравнении между собой.

Результаты и их обсуждение. В опросе приняли участие 472 специалиста (из них 26,1% из Новосибирска, 15,6% – Воронежа, 11,9% – Владивостока, 11% – Краснодара, 8,1% – Москвы, 7,8% – Белгорода, 7,2% – Курска, 5,1% – Сахалина, 4% – Красноярска, 3,2% – Челябинска).

СПО по всей анкете составил 65,8% (на прошлом этапе проекта он составлял 84,5 %, однако следует отметить, что анкета между двумя проектами существенно изменилась, была дополнена новыми вопросами в разделе фармакотерапии), по вопросам этиопатогенеза и диагностики (1–9 вопросы) анкеты составил 84,1% (от 69,1% до 95,6% в разных центрах, $\chi^2=156,098$, $p<0,001$), а по вопросам фармакологической терапии БА (10–21 вопросы) – составил всего 52,1% (от 12% до 88,8% в разных центрах, $\chi^2=185,011$, $p<0,001$).

На рисунках 1 и 2 приведены обобщенные по всему проекту данные об уровнях правильных ответов на все вопросы анкетирования.

В первом вопросе анкеты участникам предлагалось выбрать наиболее точное определение понятия «Бронхиальная астма». Только 69,1% из всех опрошенных врачей выбрали следующую формулировку в качестве верного ответа: «Гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, сопровождающимся респираторными симптомами, такими как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые меняются по времени и интенсивности и сопровождаются вариабельной обструкцией дыхательных путей» [1]. СПО составил 69,1%, с разбросом от 41,1% до 97,1% среди участвующих центров, со значимыми расхождениями между ними ($\chi^2=47,827$, $p<0,001$). По сравнению с данными ASSA–II уровень верных ответов возрос (СПО в проекте ASSA–II составлял 59,7%, $\chi^2=8,155$, $p<0,01$) [6]. Был выявлен статистически близкий уровень знаний среди студентов в проекте ASSA–III при сравнении первого вопроса (65,5%, $\chi^2=1,774$, $p=0,183$).

Во втором вопросе анкеты, заданном медицинским специалистам, требовалось указать потенци-

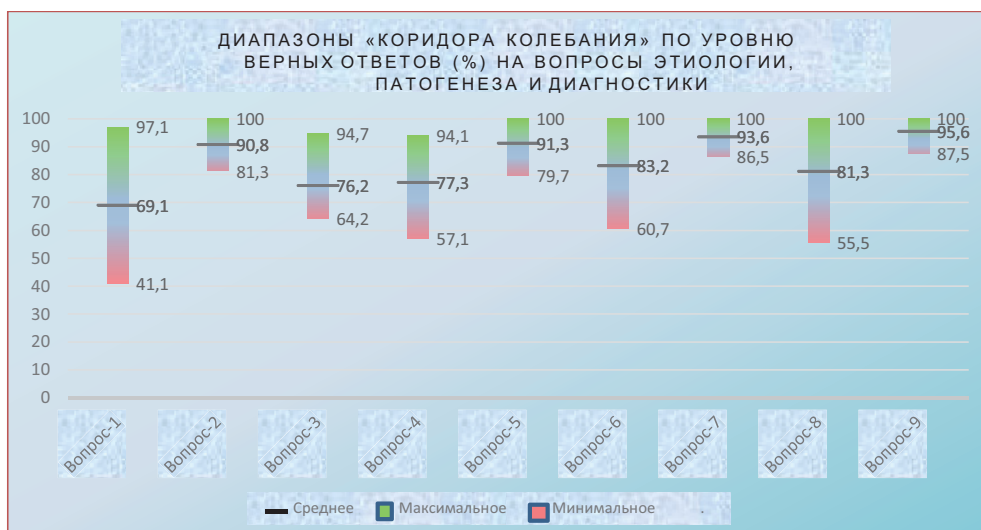


Рис.1. Диапазоны «Коридора колебания» по уровню верных ответов (%) в разных центрах на вопросы этиологии, патогенеза и диагностики

Fig.1. Fluctuation ranges by the level of correct answers (%) to etiology/pathogenesis/ diagnosis questions

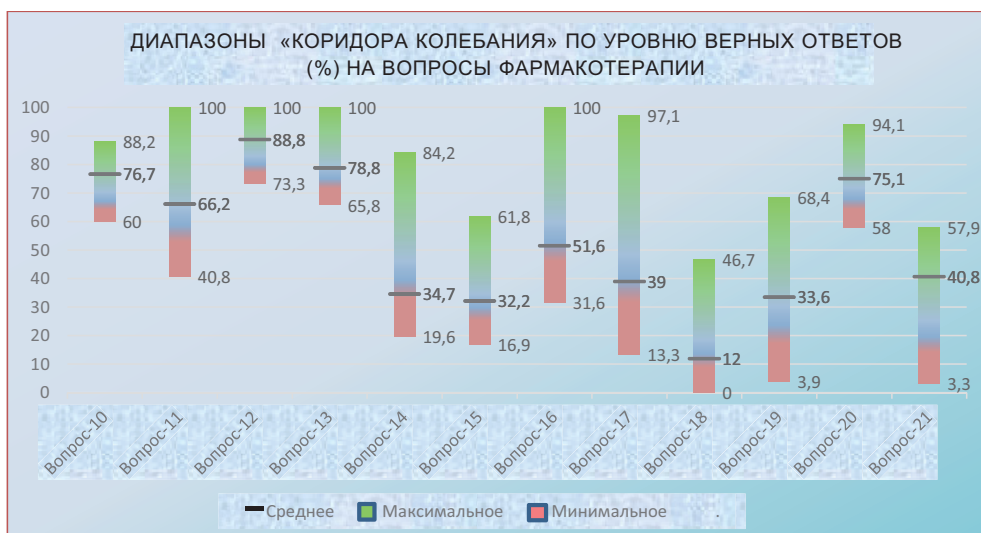


Рис.2. Диапазоны «Коридора колебания» по уровню верных ответов (%) в разных центрах на вопросы фармакотерапии.

Fig.2. Fluctuation ranges by the level of correct answers (%) to pharmacotherapy questions.

альные факторы, способствующие возникновению приступа БА. Все предложенные варианты ответов, включая воздействие бытовых аллергенов, физическую нагрузку, воздействие низких температур и прием нестероидных противовоспалительных средств [6-8], оказались правильными. Большинство опрошенных врачей (90,8%) выбрали верный ответ «любой из вышеназванных» (СПО от 81,2% до 100%, $\chi^2=13,623$, $p<0,05$). В исследовании ASSA-II был получен схожий результат (93,1%, $\chi^2=1,619$, $p=0,204$). В 3-й фазе проекта было выявлено, что знания врачей выше знаний студентов (85,6%, $\chi^2=6,448$, $p<0,05$).

В третьем вопросе анкеты специалистам было предложено определить основное патогенетическое звено заболевания. Среди четырех вариантов ответа правильным вариантом была гиперреактивность

бронхов. С данным заданием успешно справилось 76,2% врачей (СПО варьируется от 64,2% до 94,7%, $\chi^2=19,600$, $p<0,05$). Близкий уровень знаний был выявлен у студентов в параллельном исследовании (73,6%, $\chi^2=0,970$, $p=0,325$), а в исследовании ASSA-II были показаны лучшие результаты (81,3%, $\chi^2=3,447$, $p<0,05$).

В четвертом вопросе анкеты респондентам следовало указать соответствующие инструментально-лабораторные маркеры БА. На этот вопрос правильно ответили 77,3% опрошенных, выбрав следующие варианты: снижение объема форсированного выдоха за первую секунду, повышение уровня иммуноглобулина E и наличие эозинофилии. СПО составил от 57,1% до 94,1%, $\chi^2=35,167$, $p<0,001$. В данном вопросе не было обнаружено значимых различий в сравнении с результатами

второго этапа исследования (73,3%, $\chi^2=1,746$, $p=0,187$) [5,6–8], студенты также в этом проекте показали близкий статистический результат (73,3%, $\chi^2=2,086$, $p=0,149$).

В пятом вопросе исследования участникам необходимо было выбрать основной метод диагностики БА. 91,3% респондентов успешно справились с этим заданием (СПО от 79,7% до 100%, $\chi^2=15,775$, $p<0,05$), выбрав исследование функции внешнего дыхания. Поскольку БА характеризуется переменным ограничением скорости воздушного потока, спирометрия является обязательным диагностическим методом, который направлен на изучение функции внешнего дыхания [6, 9]. В этом вопросе различия между результатами данного этапа и результатами второго этапа исследования оказались статистически незначительными (92,4%, $\chi^2=0,404$, $p=0,525$), а при сопоставлении данного вопроса с проектом ASSA–III (студенты) были выявлены значимые различия, студенты ответили хуже (83,9%, $\chi^2=13,115$, $p<0,001$).

В шестом вопросе респондентам было предложено перечислить варианты степени тяжести БА. С этим заданием успешно справились 83,2% врачей (СПО в центрах от 60,7% до 100%, $\chi^2=32,903$, $p<0,001$). Во втором этапе исследования специалисты здравоохранения показали сопоставимый уровень знаний в данном вопросе (80,6%, $\chi^2=0,996$, $p=0,319$). Различия между студентами и врачами также оказались статистически незначимы (83,7%, $\chi^2=0,040$, $p=0,841$).

В седьмом вопросе анкеты врачи должны были выбрать уровни контроля БА, руководствуясь актуальной классификацией заболевания. Верные варианты ответов выбрали 93,6% опрошенных, отметив следующие варианты: полный, неполный, неконтролируемая БА. СПО составил от 86,5% до 100%, $\chi^2=13,934$, $p<0,05$. Наблюдается значительное улучшение результатов при сравнении с данными ASSA–II (84,5%, $\chi^2=18,564$, $p<0,001$) и отсутствие существенных отличий с результатами студентов в параллельном исследовании (90,7%, $\chi^2=2,797$, $p=0,095$).

В восьмом вопросе анкеты участникам предлагалось выбрать метод самоконтроля над течением БА. С этим вопросом справилось 81,3% врачей (СПО составил от 55,5% до 100% в разных центрах, $\chi^2=53,211$, $p<0,001$), указав пикфлоуметрию. По сравнению со вторым этапом исследования были выявлены значимые различия (85,8%, $\chi^2=3,050$, $p<0,05$), в проекте ASSA–III (студенты) получены близкие результаты (77,7%, $\chi^2=1,795$, $p=0,181$).

В девятом вопросе опрашиваемым предлагалось выбрать термин, который описывает продолжительный приступ удушья при БА. 95,6% врачей дали правильный ответ, выбрав термин «астматический статус» (СПО от 87,5% до 100%, $\chi^2=13,954$, $p<0,05$). В исследовании ASSA–II был получен схожий статистический результат (96,9%, $\chi^2=0,751$, $p=0,387$). Студенты на данный вопрос отвечали значимо хуже (86,9%, $\chi^2=22,945$, $p<0,001$).

В десятом вопросе исследования, участники должны были выбрать оптимальную начальную

терапию для лечения приступа удушья. 76,7% респондентов успешно справились с этим заданием, назначив препараты группы β_2 -агонистов короткого действия. СПО этого вопроса варьировался от 60% до 88,2% ($\chi^2=11,433$, $p<0,05$). Врачи на предыдущем этапе проекта отвечали значимо лучше (84,5%, $\chi^2=8,050$, $p<0,01$), а по сравнению с результатами ответов студентов в параллельном проекте различия оказались статистически незначимы (74,9%, $\chi^2=0,422$, $p=0,517$).

В одиннадцатом вопросе врачам следовало выбрать β_2 -агонист пролонгированного действия. В этом задании 66,2% опрошенных выбрали верный вариант ответа «Сальметерол» (СПО от 40,8% до 100%, $\chi^2=46,113$, $p<0,001$). В проекте ASSA–III студенты ответили значимо лучше (74,3%, $\chi^2=7,286$, $p<0,01$).

Вопрос № 12 анкеты состоял в том, что респондентам необходимо было выбрать лекарственное средство, которое относится к группе ИГКС (ингаляционных глюкокортикостероидов). Вопрос не вызвал сомнений у 88,8% специалистов (СПО в центрах составил от 73,3% до 100%, $\chi^2=22,567$, $p<0,01$), выборы среди предложенных вариантов ответов выбрали будесонид. Подобный уровень знаний был выявлен у студентов в параллельном исследовании (87,1%, $\chi^2=0,530$, $p=0,467$).

В тринадцатом вопросе анкеты участникам были предложены следующие комбинации лекарств для лечения БА, одна из которых существует в одном доставочном устройстве: ИГКС + эуфиллин, ИГКС + ДДБА (β_2 -агонист длительного действия), ИГКС + м-холинолитик, теофиллин + ДДБА. 78,8% опрошенных врачей успешно справились с заданием, выбрав ИГКС + ДДБА [7,10, 11–16]. СПО в центрах составил от 65,8% до 100% ($\chi^2=21,561$, $p<0,01$). По сравнению с данными ASSA–II уровень верных ответов существенно возрос (90,2%, $\chi^2=21,015$, $p<0,001$). В 3-ем этапе проекта также было выявлено, что знания врачей в данном вопросе значимо превосходят знания студентов (71%, $\chi^2=7,789$, $p<0,01$).

С 2019 г. для рационального лечения БА легкой степени на 1-ой ступени предпочтительным первым этапом терапии является применение комбинации будесонид + формотерол по потребности. Данный вариант ответа в четырнадцатом вопросе анкеты выбрали лишь 34,7% респондентов (СПО в центрах от 19,6% до 84,2%, $\chi^2=25,692$, $p<0,01$). Большинство опрошенных врачей придерживалось ошибочного ответа об ингаляции КДБА (β_2 -агонистов короткого действия) по потребности (55,9%). Ошибочный вариант лечения считался корректным до 2019 года, до момента пересмотра рекомендаций GINA и национальных клинических рекомендаций. После того, как была доказана повышенная частота госпитализаций и смерти при монотерапии КДБА [16], подходы к ведению пациентов были изменены. Ответы на данный вопрос показывают, что знания врачей требуют постоянной актуализации в соответствии с современными научными и клиническими рекомендациями. В сравнении с ответами студентов в данном проекте было выявлено статистически значимое различие в пользу врачей (студенты – 15,4%,

$\chi^2=47,703$, $p<0,001$), что в свою очередь, может говорить о наличии «устаревших» образовательных материалов в данной теме.

В пятнадцатом вопросе специалистам требовалось определить наиболее рациональные комбинации для лечения БА легкой степени на 2-й ступени терапии. Правильным ответом является вариант «постоянный прием низких доз ИГКС, добавление КДБА по потребности, или прием по потребности низких доз комбинации ИГКС + быстродействующий β_2 -агонист». Этот вариант отметили лишь 32,2% участников (СПО составил от 16,9% до 61,8% в разных центрах, $\chi^2=33,806$, $p<0,001$). Частой ошибкой среди респондентов было то, что они выбирали только одну из двух возможных рациональных комбинаций: прием низких доз ИГКС, добавление КДБА по потребности (41,3%) или прием по потребности низких доз комбинации ИГКС + быстродействующих β_2 -агонист (17,2%). В 3-й фазе проекта врачи показали значимо лучшие результаты в сравнении со студентами (студенты – 24,7%, $\chi^2=6,430$, $p=0,012$).

В шестнадцатом вопросе анкеты врачам предстояло выделить альтернативные варианты поддерживающей терапии БА на 2 ступени терапии: антилейкотриеновые препараты, тиотропий, низкие дозы оральных стероидов, средние/высокие дозы ИГКС, анти-IgE-препараты. Верный вариант ответа выбрали 51,6% опрошенных (СПО от 31,6% до 100%, $\chi^2=64,121$, $p<0,001$), выбрав вариант ответа «антилейкотриеновые препараты». При этом, часть респондентов указали неверные варианты ответа: 11,4% указали вариант «тиотропий», 14% ошибочно сочли верной версию «низкие дозы оральных стероидов», 11% участников проекта выбрали вариант «средние/высокие дозы ИГКС». У студентов знания в данном вопросе оказались значимо лучше, чем у врачей (67,5%, $\chi^2=25,119$, $p<0,001$).

В семнадцатом вопросе анкеты респондентам необходимо было выбрать наиболее целесообразные препараты первой линии при базисной терапии на 3 ступени лечения БА. С данным вопросом справились 39% врачей, выбрав низкие/средние дозы ИГКС+ДДБА. СПО составил от 13,3% до 97,1%, $\chi^2=57,198$, $p<0,001$. Распространенной ошибкой специалистов была версия: «средние/высокие дозы ИГКС+ДДБА» (46,2%); студенты же отвечали значимо лучше (48,9%, $\chi^2=9,693$, $p<0,01$).

В восемнадцатом вопросе следовало указать дополнительный вариант базисной терапии для взрослых пациентов с БА и аллергическим ринитом, которые имеют аллергию на клеща домашней пыли. Выбрав сублингвальную иммунотерапию, правильно ответили лишь 12% участников. СПО в разных центрах составил от 0% до 46,7%, $\chi^2=80,538$, $p<0,001$. Наиболее частыми заблуждениями были версии: «прием антилейкотриеновых ЛС» (31,4%) и «прием антигистаминных ЛС 2–3 поколения» (32,4%). Студенты в параллельном исследовании показали статистически близкий и неудовлетворительный результат (11,7%, $\chi^2=0,028$, $p=0,868$). Таким образом, по мнению авторов, данный вопрос требует углубленного разбора для студентов и специалистов.

При недостаточном контроле на 4 ступени лечения БА на фоне использования средних/высоких доз ИГКС + ДДБА рациональным будет добавление тиотропия (вопрос №19). И этот ответ выбрали 33,6% врачей (СПО от 3,9% до 68,4% $\chi^2=59,898$, $p<0,001$). Распространенными ошибками респондентов были версии: «минимальная возможная доза пероральных ГКС или добавление генно-инженерных биологических препаратов» (22,3%) и «высокие дозы фиксированной комбинации ИГКС + ДДБА и добавление КДБА по потребности» (17,2%). 19,7% опрошенных врачей выбрали «затрудняюсь ответить» на этот вопрос. Уровень знаний врачей в данном вопросе оказался значимо выше знаний студентов (23,5%, $\chi^2=12,147$, $p<0,001$).

В двадцатом вопросе специалистам предлагалось выбрать наиболее подходящий вариант для стартовой базисной терапии БА средней тяжести (аналогичную мысль можно было встретить в вопросе №17, но с иной формулировкой). Из всех участников 75,1% успешно справились с данным вопросом (СПО по участвовавшим центрам составил от 58% до 94,1%, $\chi^2=25,646$, $p<0,01$), выбрав ИГКС + ДДБА. Во 2-й фазе проекта ответы на этот же вопрос были значительно лучше (91,2%, $\chi^2=37,372$, $p<0,001$). Статистически значимое различие (64,8%, $\chi^2=12,166$, $p<0,001$) было отмечено при сопоставлении данного вопроса с результатами студентов (проект «ASSA-III – студенты»).

В двадцать первом вопросе анкеты требовалось указать формы БА, при которых рекомендуется применение антилейкотриеновых препаратов. Все предложенные варианты: вирусиндуцированной БА, астме физического усилия, БА в сочетании с аллергическим ринитом, оказались верными. Респонденты, выбравшие правильный ответ «всех упомянутых формах», составили большинство опрошенных, а именно 40,8% (СПО составил от 3,3% до 57,9% в разных центрах, $\chi^2=9,330$, $p<0,01$). Из неполных ответов чаще всего была версия: БА в сочетании с аллергическим ринитом (32,8%). Различия между студентами и врачами в данном вопросе оказались статистически незначимы (45,4%, $\chi^2=2,050$, $p=0,153$).

Таким образом, результаты многоцентрового анкетирования врачей, проведенного в период с 2019 по 2023 годы, свидетельствуют о достаточно высоком уровне знаний в области этиопатогенеза и диагностики бронхиальной астмы. Однако, в то же время, участники анкетирования испытывали затруднения в вопросах, связанных с фармакотерапией данного заболевания. Наибольшие затруднения вызвало понимание современной специфики ступенчатой базисной терапии БА, дополнительных вариантов лечения и возможных альтернатив в поддерживающей терапии. Особенно тревожным является низкий уровень знаний о последних подходах и обновлениях в клинических рекомендациях, касающихся практической фармакотерапии, таких как замена монотерапии КДБА на терапию ИГКС или их комбинацию с КДБА и другие аспекты. При сравнении с предыдущим этапом исследования, большинство вопросов (*рис.3*) и общие средние

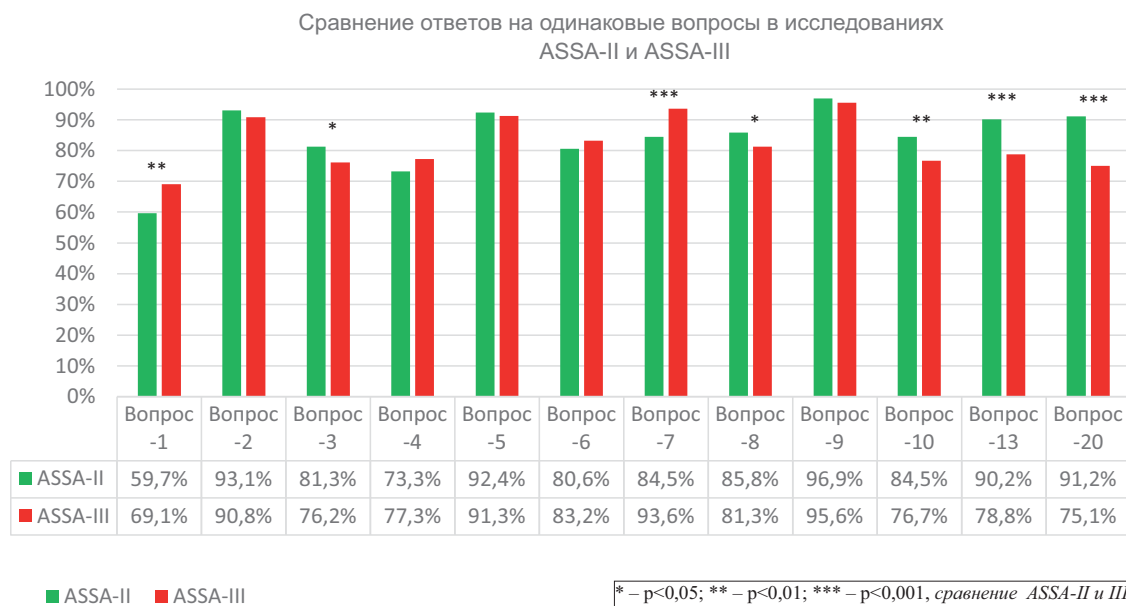
результаты показывают, что знания врачей в определенной степени ухудшились (СПО по одинаковым вопросам всего проекта ASSA-II = 84,5%, ASSA-III = 82,25%, z-критерий = 1,1846, p>0,05).

Интересен анализ знаний специалистов в зависимости от их стажа. Выявлено, что уровень корректных ответов максимален у специалистов со стажем 2-5 лет (85,7% в блоке вопросов «Этиопатогенез и диагностика» и 57,2% в блоке «Фармакотерапия БА»), минимален – у возрастных врачей, со стажем более 30 лет (79,3% и 45,4% соответственно). Таким образом, максимальная разница достигает 11,8% в вопросах фармакотерапии. Сводные данные приведены на рис. 4.

При сравнении результатов, полученных в одних и тех же центрах, участвовавших как в проекте ASSA-II (2017-19 гг., СПО-84,4%) [6], так и в проекте ASSA-III (2019-23 гг., СПО-80,5%) не было установлено статистически значимых различий (z=1.15, p>0,05).

Также авторы провели сравнение уровней знаний врачей и студентов [подано в печать] в текущем проекте ASSA-III (рис. 5 и 6). Знания студентов в целом оказались несколько хуже знаний врачей (СПО по всему проекту ASSA-III (студенты) = 63,2%, ASSA-III (врачи) = 65,8%, z-критерий = 0,8938, p>0,05).

Сводные результаты и сравнения по данному исследованию представлены в таблице №1.



Примечание: наличие статистических различий отмечено одним, двумя или тремя символами *

Рис.3. Сравнение ответов на одинаковые вопросы в исследованиях ASSA-II и ASSA-III.
Fig.3. Comparison of answers to the same questions in the ASSA-II and ASSA-III studies.

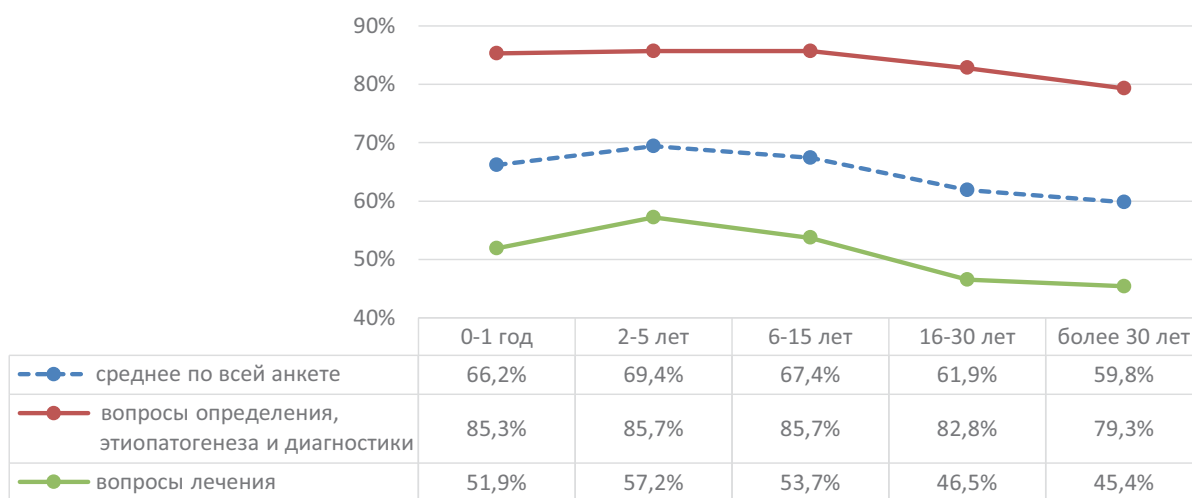
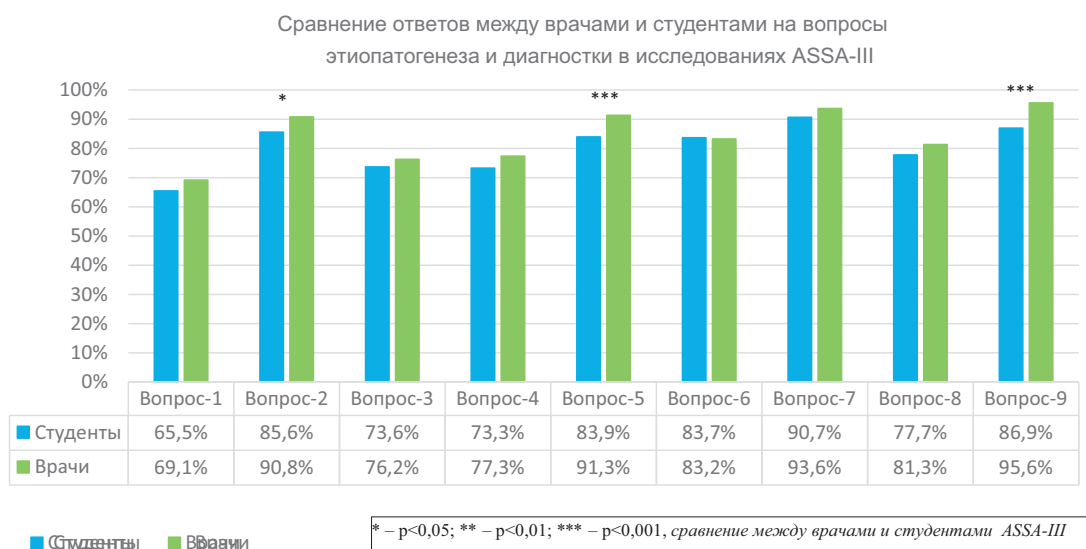


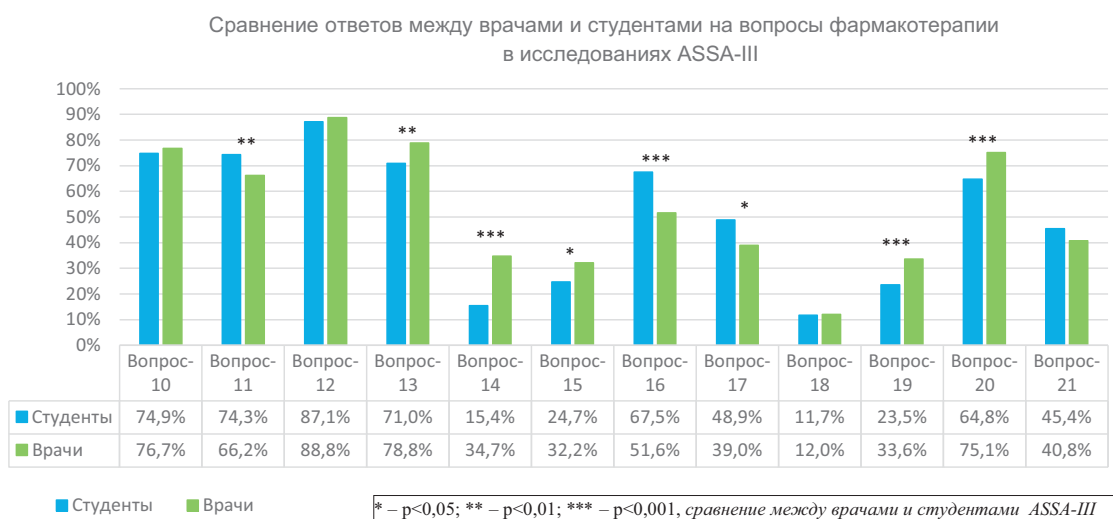
Рис.4. Уровень верных ответов (СПО) специалистов в зависимости от стажа.
Fig.4. Level of correct answers (average level of completeness in answering the questions) of the specialists based on their seniority.



Примечание: наличие статистических различий отмечено одним, двумя или тремя символами *

Рис.5. Сравнение ответов между врачами и студентами на вопросы этиопатогенеза и диагностики в исследованиях ASSA-III.

Fig.5. Comparison of physicians' and medical students' answers to the etiopathogenesis and diagnosis questions in the ASSA-III studies.



Примечание: наличие статистических различий отмечено одним, двумя или тремя символами *

Рис.6. Сравнение ответов между врачами и студентами на вопросы фармакотерапии в исследованиях ASSA-III.

Fig.6. Comparison of the physicians' and medical students' answers to the pharmacotherapy questions in the ASSA-III studies.

Выводы. Проведенное исследование выявило, что уровень базовых знаний специалистов здравоохранения по вопросам определения, этиопатогенеза, диагностики бронхиальной астмы является относительно удовлетворительным. При этом в разделе фармакотерапии по ряду вопросов получены крайне низкие результаты (12% – 34,7%), в первую очередь это относится к обновлённым алгоритмам в клинических рекомендациях. Также установлена специфическая динамика знаний врачей в зависимости от стажа, с существенным снижением уровня у более возрастных специалистов, что может обуславливать

необходимость инициации дополнительных образовательных мероприятий.

Между различными центрами была обнаружена статистически значимая разница в уровнях правильных ответов на большинство вопросов, что указывает на неоднородность владения знаниями о бронхиальной астме врачами в разных регионах, несмотря на наличие общедоступных новых международных и федеральных клинических рекомендаций. Эти пробелы могут приводить к ошибкам в диагностике и лечении данного заболевания, поэтому, по мнению авторов, необходимо внедрять новые подходы к

Итоговые результаты по исследованию ASSA-III (врачи, 2019–23 гг.), сравнение с проектами ASSA-III (студенты, 2019–23 гг.) и ASSA-II (врачи, 2017–19 гг.)

Table 1

Final findings of the ASSA-III study (physicians, 2019-2023), compared to the projects of ASSA-III (students, 2019-2023) and ASSA-II (physicians, 2017-2019)

Вопрос	Результаты врачей в данном исследовании (ASSA-III)			Сравнение с результатами студентов старших курсов в параллельном исследовании		Сравнение с результатами врачей в предыдущем этапе проекта (ASSA-II)	
	СПО (врачи, %)	Δ СПО по центрам (min-max)	Значимость различий между центрами (p)	Δ СПО Врачи-Студенты	Значимость различий (Врачи-Студенты, p)	Δ СПО Врачи ASSA-III – Врачи ASSA-II	Значимость различий (Врачи ASSA-III – Врачи ASSA-II, p)
Вопрос-1	69,1	41,1–97,1	<0,001	3,6	0,183	9,4	<0,01
Вопрос-2	90,8	81,3–100	<0,05	5,2	<0,05	-2,3	0,204
Вопрос-3	76,2	64,2–94,7	<0,05	2,6	0,325	-5,1	<0,05
Вопрос-4	77,3	57,1–94,1	<0,001	4	0,149	4	0,187
Вопрос-5	91,3	79,7–100	<0,05	7,4	<0,001	-1,1	0,525
Вопрос-6	83,2	60,7–100	<0,001	-0,5	0,841	2,6	0,319
Вопрос-7	93,6	86,5–100	<0,05	2,9	0,095	9,1	<0,001
Вопрос-8	81,3	55,5–100	<0,001	3,6	0,181	-4,5	<0,05
Вопрос-9	95,6	87,5–100	<0,05	8,7	<0,001	-1,3	0,387
Вопрос-10	76,7	60–88,2	<0,05	1,8	0,517	-7,8	<0,01
Вопрос-11	66,2	40,8–100	<0,001	-8,1	<0,01		
Вопрос-12	88,8	73,3–100	<0,01	1,7	0,467		
Вопрос-13	78,8	65,8–100	<0,01	7,8	<0,01	-11,4	<0,001
Вопрос-14	34,7	19,6–84,2	<0,01	19,3	<0,001		
Вопрос-15	32,2	16,9–61,8	<0,001	7,5	0,012		
Вопрос-16	51,6	31,6–100	<0,001	-15,9	<0,001		
Вопрос-17	39	13,3–97,1	<0,001	-9,9	<0,01		
Вопрос-18	12	0–46,7	<0,001	0,3	0,868		
Вопрос-19	33,6	3,9–68,4	<0,001	10,1	<0,001		
Вопрос-20	75,1	58–94,1	<0,01	10,3	<0,001	-16,1	<0,001
Вопрос-21	40,8	3,3–57,9	<0,01	-4,6	0,153		

обучению врачей в этой области в рамках базового и непрерывного образования. Повышение уровня знаний целесообразно с изучения обновленных клинических рекомендаций.

Прозрачность исследования. Все авторы в разной степени принимали участие в разработке, проведении, анализе результатов исследования и подготовке итоговой публикации. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы не имели спонсорской поддержки и не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.. The GINA reports. 2019. URL: <http://www.ginasthma.org>
2. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 12 (9): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283
3. Чучалин А.Г., Абелевич М.М., Архипов В.В. [и др.]. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». IV издание. Москва. –2012. [Chuchalin AG, Abelevich MM, Arkhipov VV, et al. Nacional'naya programma «Bronhial'naya astma u detej; Strategiya lecheniya i profilaktika» 4 izdaniye [National program "Bronchial asthma in children; Treatment

strategy and prevention" 4th edition]. Moskva [Moscow]. 2012. (In Russ.). Режим доступа [URL]: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23562294>

4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. URL: www.ginasthma.org
5. Бонцевич Р.А., Михно А.В., Щуровская К.В. [и др.]. Оценка уровня базовых знаний по бронхиальной астме у студентов старших курсов – финальные результаты исследования ASSA// Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 5. – С.102–109. [Bontsevich RA, Mikhno AV, Shchurovskaya KV, et al. Ocenka urovnya bazovykh znaniy po bronhial'noj astme u studentov starshih kursov – final'nye rezul'taty issledovaniya ASSA [Assessment of the basic knowledge about the bronchial asthma among senior students – the final results of the ASSA study]. Farmateka [Pharmateka]. 2019; 26 (5): 102–109. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2019.5.102–109
6. Бонцевич Р.А., Землянская О.И., Михно А.В. [и др.]. Итоговые результаты исследования ASSA-II: знания врачей терапевтического профиля по бронхиальной астме // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т.6, №3. – С.367–383. [Bontsevich RA, Zemlyanskaya OI, Mikhno AV, et al. Itogovye rezul'taty issledovaniya ASSA-II: znaniya vrachej terapevтического profilya po bronhial'noj astme [Final results of ASSA-II study: knowledge of doctors therapeutic profile for bronchial asthma]. Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovanij [Scientific results of biomedical research].

- 2020; 6 (3): 367–383. (In Russ.)). DOI: 10.18413/2658–6533–2020–6–3–0–7
7. Российское респираторное общество. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. 2019. [Rossijskoe respiratornoe obshchestvo [Russian Respiratory Society]. Bronhial'naya astma: Klinicheskie rekomendacii [Bronchial asthma: Clinical guidelines]. 2019. (In Russ.)). Режим доступа [URL]: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
 8. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. [и др.]. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. – 2018. – Т.28, №3. – С.341–358. [Avdeev SN, Nenashева NM, Zhudenkov KV, et al. Rasprostranennost', zabolevaemost', fenotipy i drugie harakteristiki tyazhelej bronhial'noj astmy v Rossijskoj Federacii [Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2018; 28 (3): 341–358 (In Russ.)). DOI: 10.18093/0869–0189–2018–28–3–341–358
 9. Чучалин А.Г. ред. Респираторная медицина: руководство: в 3-х томах // Рос. респираторное о-во. – М.: ЛитТерра, 2017. – 640 с., 544 с., 464 с. [Chuchalin AG ed. Respiratornaya medicina: rukovodstvo: v 3–h tomah [Respiratory medicine: manual: in 3 volumes]. LitTerra [LitTerra]. 2017; 640 p., 544 p., 464p. (In Russ.)).
 10. Белевский А.С. Современная терапия бронхиальной астмы, шаг вперед // Астма и аллергия. – 2013. – №. 3. – С.16–19. [Belevsky AS. Sovremennaya terapiya bronhial'noj astmy, shag vpered [Modern therapy of bronchial asthma, a step forward]. Astma i allergiya [Asthma and allergy]. 2013; (3): 16–19. (In Russ.)). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25916565>
 11. Horak F, Doberer D, Eber E, Horak E, et al. Diagnosis and management of asthma – Statement on the 2015 GINA Guidelines. Wien Klin Wochenschr. 2016; 128 (15): 541–554. DOI:10.1007/s00508–016–1019–4
 12. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. Prim Care Respir Med. 2023; 33 (7): 13 p. URL: <https://doi.org/10.1038/s41533–023–00330–1>
 13. Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, et al. A Practical Guide to Implementing SMART in Asthma Management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022; 10 (1S): S31–S38. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.011
 14. Ichinose M, Sugiura H, Nagase H, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2017. Allergol Int. 2017; 66 (2): 163–189. DOI: 10.1016/j.alit.2016.12.005
 15. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes – How Should They Guide Evaluation and Treatment? J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5 (4): 901–908. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.05.015
 16. The Global Asthma Report, 2022. Global Asthma Network. 2022. URL: <http://www.globalasthmanetwork.org>

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ИЗМЕНЧИВОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ РАСЧЕТА ПЕРОРАЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ И ЛЕТАЛЬНЫХ ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПО КОНЦЕНТРАЦИИ В МОЧЕ

ВОЛКОВА АЛЛА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-9882-2330; канд. фарм. наук, научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Москва, Россия, 125284, ул. Поликарпова, д. 12/13; научный сотрудник ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

E-mail: himija@rc-sme.ru

КАЛЁКИН РОМАН АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4989-3511; докт. фарм. наук, научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; Москва, Россия, 125284, ул. Поликарпова, д. 12/13.

E-mail: himija@rc-sme.ru

ОРЛОВА АЛЕВТИНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5419-1418; канд. фарм. наук, научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13.

E-mail: himija@rc-sme.ru

ПАВЛОВА АЛЬБИНА ЗАХАРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0112-8439; докт. мед. наук, научный сотрудник лаборатории морфологических исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Москва, Россия, 125284, ул. Поликарпова, д. 12/13; научный сотрудник ФГБНУ

«Научно-исследовательский институт морфологии человека» Минобрнауки России, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. E-mail: himija@rc-sme.ru

ПАВЛОВ АНДРЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6761-2026; научный сотрудник Центр реабилитации инвалидов «Царицыно» ДЗ, Москва, Россия; 115569, 3-я Радиальная ул., 6, стр. 1. E-mail: himija@rc-sme.ru

Реферат. Введение. Кветиапин относится к психотропным лекарственным препаратам – нейролептикам и является антипсихотическим средством. При пероральном приеме наркотических, сильнодействующих и психотропных веществ определяющим фактором в случае подозрения на отравление (намеренного или непреднамеренного) является размер дозы (количества) принятого вещества потерпевшим, на основании которого можно предположить употребление токсической или летальной дозы. В данном случае помощь следственным органам могут оказать результаты судебно-химического или химико-токсикологического исследования. **Цель.** Разработка методологического подхода к расчету с учетом определенных факторов доз наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ, введенных потерпевшему перорально (per os), и апробация такого подхода на практическом примере. **Материал и методы.** Исследовали действующее вещество кветиапин, содержащееся в лекарственных препаратах. Биологическими объектами исследования являлись печень, кровь из бедренной вены и моча, взятые у трупа 24-х лет, нормостенического телосложения, умершего от острого отравления кветиапином. Судебно-химическое исследование биологических объектов на качественное и количественное определение кветиапина проводили при использовании общепринятых методик исследования. **Результаты и их обсуждение.** Предложен методологический подход к расчету доз, введенных перорально потерпевшим наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ с учетом определенных факторов, на практическом примере обнаруженного кветиапина по данным количественного определения в моче. Представлен анализ шести факторов, влияющих на результаты расчета теоретической дозы, принятого лекарственного препарата. **Выводы.** Предложена формула для расчета теоретической дозы с относительной погрешностью полученных результатов, не превышающей 28%.

Ключевые слова: химико-токсикологический анализ, судебно-химический анализ, определение дозы, токсическая доза, летальная доза.

Для ссылки: Волкова А.А., Калёкин Р.А., Орлова А.М. [и др.]. Анализ факторов, влияющих на изменчивость результатов расчета пероральных токсических и летальных доз лекарственных веществ по концентрации в моче // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.34–39. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).34-39.

ANALYZING THE FACTORS AFFECTING THE DIFFERENCES IN THE RESULTS OF COMPUTING THE ORAL TOXIC AND LETHAL DOSES OF DRUGS BY THEIR CONCENTRATION IN URINE

VOLKOVA ALLA A., ORCID ID: 0000-0002-9882-2330; Cand. sc. pharm., Researcher at the Laboratory of Forensic Chemical and Chemical-Toxicological Studies, Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia; 12/13 Polikarpova str., 125284 Moscow, Russia; Researcher at the Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia. E-mail: himija@rc-sme.ru

KALEKIN ROMAN A., ORCID ID: 0000-0002-4989-3511; Dr. sc. pharm., Researcher at the Laboratory of Forensic Chemical and Chemical-Toxicological Studies, Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia; 12/13 Polikarpova str., 125284 Moscow, Russia. E-mail: himija@rc-sme.ru

ORLOVA ALEVTINA M., ORCID ID: 0000-0002-5419-1418; Cand. sc. pharm., Researcher at the Laboratory of Forensic Chemical and Chemical-Toxicological Studies, Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia; 12/13 Polikarpova str., 125284 Moscow, Russia. E-mail: himija@rc-sme.ru

PAVLOVA ALBINA Z., ORCID ID: 0000-0003-0112-8439; Dr. sc. med., Researcher at the Laboratory of Forensic Chemical and Chemical-Toxicological Studies, Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia; 12/13 Polikarpova str., 125284 Moscow, Russia; Researcher at the Scientific Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupy str., 117418 Moscow, Russia. E-mail: himija@rc-sme.ru

PAVLOV ANDREY L., ORCID ID: 0000-0001-6761-2026; Researcher at the Tsaritsyno Rehabilitation Center for the Disabled; 6 3rd Radialnaya str., 115569 Moscow, Russia. E-mail: himija@rc-sme.ru

Abstract. Introduction. Quetiapine belongs to psychotropic drugs, i. e., neuroleptics, and is an antipsychotic. With oral narcotic, potent, and psychotropic substances, in case of suspected intentional or unintentional poisoning, the determining factor is the dosage amount of the substance taken by the sufferer, which allows assuming the use of a toxic or lethal dose. In this case, the investigative authorities can be assisted by the findings obtained in forensic-chemical or chemical-toxicological investigations. **Aim.** With consideration to certain factors, developing a methodological approach to calculating the doses of narcotic, psychotropic, and potent substances that have been orally (per os) administered to the sufferer, and testing the said approach within a case study. **Materials and Methods.** We studied the active substance quetiapine contained in pharmaceutical drugs. Biological objects studied were the liver, femoral vein blood, and urine taken from the corpse of a 24-year-old normosthenic person died of acute quetiapine poisoning. Forensic chemical examination of biological objects aimed at identifying quetiapine qualitatively and quantitatively was performed using conventional procedures. **Results and Discussion.** A methodological approach is proposed to calculate the doses of narcotic, psychotropic, and potent substances administered orally to the sufferers, considering certain factors and using a case study, in which quetiapine was detected in urine quantitatively. The analysis of six factors is presented, affecting the results of calculating the theoretical dose of the drug taken. **Conclusions.** A formula is proposed for calculating the theoretical dose with the relative error of the results obtained, not exceeding 28%.

Keywords: chemical and toxicological analysis, forensic-chemical analysis, dose finding, toxic dose, lethal dose.

For reference: Volkova AA, Kalekin RA, Orlova AM, et al. Analyzing the factors affecting the differences in the results of computing the oral toxic and lethal doses of drugs by their concentration in urine. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 34-39. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).34-39.

Введение. При пероральном приеме наркотических, сильнодействующих и психотропных веществ определяющим фактором в случае подозрения на отравление (намеренного или непреднамеренного) является размер дозы (количества) принятого вещества потерпевшим, на основании которого можно предположит употребление токсической или летальной дозы. В данном случае помощь следственным органам могут оказать результаты судебно-химического или химико-токсикологического исследования. При этом достаточно часто в научно-практической литературе приводятся данные именно токсических концентраций в крови и намного реже в моче, особенно у лиц, находящихся в реанимации или без сознания [1]. Установление факта острого летального отравления наркотическим, сильнодействующим или психотропным лекарственным препаратом до настоящего времени остается актуальной задачей судебно-медицинской экспертизы [2,3]. Довольно часто следственные органы ставят вопрос перед судебно-медицинскими экспертами о дозе, принятой потерпевшим, которая привела к смерти. Сложность в решении данной задачи определяется большим количеством факторов, влияющих на результаты расчета.

Цель исследования – разработка методологического подхода к расчету с учетом определенных факторов доз наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ, введенных потерпевшему перорально (per os), и апробация такого подхода на практическом примере.

Материал и методы.

Исследовали действующее вещество кветиапин, содержащееся в лекарственных препаратах [4]. Кветиапин относится к психотропным лекарственным препаратам – нейролептикам и является

антипсихотическим средством. Биологическими объектами исследования являлись печень, кровь из бедренной вены и моча, взятые у трупа 24-х лет, нормостенического телосложения, умершего от острого отравления кветиапином. Судебно-химическое исследование биологических объектов на качественное и количественное определение кветиапина проводили при использовании общепринятых методик исследования [5,6].

При исследовании применяли методы тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектором [7].

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Statistica 2.0 по методу первичной статистической обработки выборочным средним арифметическим значениям.

Результаты и обсуждение.

При проведении судебно-химического исследования в извлечениях из печени, крови и мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии обнаружен кветиапин в количестве: в крови – 2,65 мг/л, в печени – 6,12 мг/кг, в моче – 118,6 мг/л.

При заключении (для следственных органов) об употребленной потерпевшим дозе наркотического, сильнодействующего или психотропного препарата необходимо учитывать ряд факторов: наличие и вид лабораторного оборудования, фоновая обстановка, индивидуальные биологические особенности умершего. В свою очередь на уровень фоновой обстановки оказывает влияние кросс-реактивность, пассивное курение, контаминация следовыми количествами психоактивных веществ из внешней среды, а также поступление поверхностно-активных веществ в организм совместно с веществами, раз-

решенными к обороту (лекарственные средства, продукты питания) [8]. Чем больше учитывается факторов, тем более точный результат будет получен в расчетах.

Для эффективной оценки влияния принятой дозы вещества необходимо определить пороговые значения, основанные на принципах доказательности, для чего необходимы государственные стандартные образцы психоактивных веществ и возможность изучения их динамики в постмортальном периоде.

Вначале необходимо определиться с биологическим объектом, по которому необходимо вести расчет теоретической дозы. Оптимальным биологическим объектом для расчета был выбран объект с максимальной концентрацией найденного вещества. Учитывая, что при судебно-химическом исследовании наибольшая концентрация кветиапина была обнаружена в моче, то есть на этапе элиминации, расчет вели по данному биологическому объекту.

Факторы, используемые при расчете теоретически принятой дозы лекарственного препарата per os:

F1. Биодоступность (F), % – абсолютная биодоступность, по кветиапину составляет 9%.

F2. Суточный диурез (V), л – суточный объем мочи у взрослого мужчины составляет 0,8–1,8 л (в среднем 1,2 л) [9]. Нормы диуреза варьируются в зависимости от возраста – у лиц старше 60 лет они выше и составляют около 2,5 литров, а также от гендера – у женщин 0,6–1,6 л, у мужчин 0,8–1,8 л. Количество выделенной мочи зависит также от выпитой в течение дня жидкости и наличия патологий мочевыводящих путей. Эти данные почти всегда отсутствуют, поэтому ими можно пренебречь в расчетах. Если максимальная концентрации исследуемого вещества определяется в крови умершего, необходимо использовать такой показатель, как объем циркулирующей крови.

F3. Масса тела (M), кг – средняя масса тела человека мужского пола считается 70 кг, при невозможности определить точную массу тела необходимо приблизительно ориентироваться на телосложение потерпевшего.

F4. Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч – период полувыведения для кветиапина и его метаболита N-дезалкилкветиапина [4], составляет 7–12 часов.

F5. Доля выведения (R), % – 73% кветиапина выводится с мочой [3],

F6. Степень экстракции (E), % – степень экстракции кветиапина из мочи могла составить 40,1% [10].

Вышеизложенные факторы представляют собой промежуточные показатели, влияющие на зависимость «доза – концентрация в биологическом объекте». Даже без количественной оценки основных факторов можно заметить, что изменчивость результатов измерений намного ниже, когда в расчете используется минимальное количество факторов, поэтому проведение исследований (расчетов) при различных факторах важно. Все шесть факторов являются изменчивыми. Данное количество факторов позволяет обеспечить достоверный расчет.

Доза приема кветиапина потерпевшим была рассчитана по формуле:

$$X_{\text{кветиапина}} = C \times \left(\frac{V}{Q} \times 2\right) \times \left(\frac{70}{M}\right) \times \left(\frac{100}{R}\right) \times \left(\frac{100}{F}\right) \times \left(\frac{100}{E}\right), \text{ где:}$$

C – обнаруженная концентрация кветиапина в моче, 118,6 мг/л;
Q – количество полувыведений в суточном диурезе,

рассчитывается по формуле: $Q = \frac{24}{T_{1/2}}$, где $T_{1/2}$ – период полувыведения, ч;

M – масса тела потерпевшего, кг;

V – суточный диурез, л;

R – выведение кветиапина с мочой, %;

F – абсолютная биодоступность кветиапина, %;

E – степень экстракции кветиапина из мочи, %.

Значение фактора E (степень экстракции кветиапина из мочи, %) в ниже приведенных расчетах принимается постоянным, поскольку чаще всего методика пробоподготовки имеет уже рассчитанные данные по этому фактору и может меняться в зависимости от использования другой методики экстракции и/или при экстрагировании другого токсического вещества. Использование параметров Q, V, R и F являются изменчивыми и зависят от расчета каждого конкретного исследуемого вещества. Три параметра C, M и E определяются экспериментально для каждого конкретного случая. При определении данных факторов происходит варьирование данных для получения максимальной и минимальной границ определения вещества.

Недостаток метода состоит в том, что, в зависимости от выбранного порядка замены факторов, результаты факторного разложения имеют разные значения. Это связано с тем, что в результате применения этого метода образуется некий неразложимый остаток, который прибавляется к величине влияния последнего фактора. На практике точностью оценки факторов пренебрегают, однако существуют определенные правила, определяющие последовательность подстановки, поэтому необходимо соблюдать порядок факторов в расчетной формуле.

С учетом большого диапазона суточного диуреза и времени полувыведения расчет был проведен по минимальному, среднему и максимальному значению дозы кветиапина:

Расчет среднего значения дозы кветиапина per os

$$X_{\text{кветиапина}} = 118,6 \times \left(\frac{1,2}{2} \times 2\right) \times \left(\frac{70}{70}\right) \times \left(\frac{100}{73}\right) \times \left(\frac{100}{9}\right) \times \left(\frac{100}{40,1}\right) = 5394 \text{ мг} \quad (1).$$

Минимальное значение может составлять

$$X_{\text{кветиапина}} = 118,6 \times \left(\frac{0,8}{3,43} \times 2\right) \times \left(\frac{70}{70}\right) \times \left(\frac{100}{73}\right) \times \left(\frac{100}{9}\right) \times \left(\frac{100}{40,1}\right) = 2097 \text{ мг} \quad (2).$$

Максимальное значение может составлять

$$X_{\text{кветиапина}} = 118,6 \times \left(\frac{1,8}{2} \times 2\right) \times \left(\frac{70}{70}\right) \times \left(\frac{100}{73}\right) \times \left(\frac{100}{9}\right) \times \left(\frac{100}{40,1}\right) = 8091 \text{ мг} \quad (3).$$

Полученные результаты были статистически обработаны и представлены в *таблице 1*.

Для получения репрезентативных результатов было проведено сравнение полученных нами данных с другими, полученными при расчете, приведенном ниже.

Таблица 1

Статистическая обработка результатов по min, medium и max теоретически принятой потерпевшим дозы кветиапина per os

Table 1

Statistical processing of the results for the theoretically consumed min, medium, and max per os dose of quetiapine

Средняя доза кветиапина, мг (n=3)	Дисперсия (σ^2)	Среднеквадратическое отклонение (σ)	Коэффициент вариации (V)	Отношение показателя асимметрии к его ошибке (A/ma)	Отношение показателя эксцесса к его ошибке (E/me)	Среднее линейное отклонение (\bar{a})
5194	9012009	3002,00083	57,8%	-0,0938	$-\infty$	2064,66667

Согласно данным Кларка Р. [11] терапевтическая концентрация кветиапина в плазме крови составляет 0,4 мг/л при суточном приеме до 750 мг, смертельная концентрация в плазме крови составляет 7 мг/л (случай №1). Описан случай передозировки кветиапином в 3000 мг с концентрацией в сыворотке крови 1,824 мг/л (случай №2). Ещё в одном случае при употреблении 10000 мг кветиапина его концентрация в сыворотке крови составила 12,7 мг/л (случай №3). Абсолютная биодоступность составляет 9%.

Максимальная концентрация кветиапина в крови достигается через 1,5–2 часа после приема [12], на основании этих данных при приеме 50 мг кветиапина в крови наблюдалась концентрация 50 нг/мл (случай №4). Для получения данных о возможной дозе приема кветиапина потерпевшим использовали расчет пропорцией (табл. 2).

Статистическая обработка результатов теоретически принятой дозы кветиапина представлена в табл. 3.

Из таблицы 3 видно, что коэффициент вариации (V) составил 38,9% при среднем линейном отклонении $\bar{a}=1148$, что приемлемо для таких расчетов.

Результаты статистической обработки полученных разными методами средних значений дозы кветиапина (табл. 1 и табл. 3) представлены в таблице 4.

Согласно данным таблицы 4 видно, что отклонение для определения дозы составило 27%, что для биологических объектов является хорошим показателем.

В случае наличия данных для возможности расчета двумя методами, то необходимо проводить расчет по обоим и в таблице 5 приводим статистическую обработку всех ранее приведённых расчетов.

Таблица 2

Расчет дозы кветиапина пропорциональным методом на основе клинических данных по 4–м случаям

Table 2

Calculating the quetiapine dose by a proportional method based on clinical data for 4 cases

Номер случая	Случай №1	Случай №2	Случай №3	Случай №4
Расчет дозы (формула)	750 мг – 0,4 мг/л X – 2,65 мг/л	3000 мг – 1,824 мг/л X – 2,65 мг/л	10000 мг – 12,7 мг/л X – 2,65 мг/л	50 мг – 0,05 мг/л X – 2,65 мг/л
Полученный результат, мг	X=4969 мг	X=4359 мг	X=2087 мг	X=2650 мг

Таблица 3

Статистическая обработка результатов теоретически принятой дозы кветиапина per os

Table 3

Statistical processing of the results of the theoretically consumed per os dose of quetiapine

Средняя доза кветиапина, мг (n=4)	Дисперсия (σ^2)	Среднеквадратическое отклонение (σ)	Коэффициент вариации (V)	Отношение показателя асимметрии к его ошибке (A/ma)	Отношение показателя эксцесса к его ошибке (E/me)	Среднее линейное отклонение (\bar{a})
3516,25	1871284,91667	1367,94916	38,9%	0,01293	-3,966	1147,75

Таблица 4

Статистическая обработка полученных средних значений разными методами теоретически принятой дозы кветиапина per os

Table 4

Statistical processing of the mean values obtained by different methods regarding the theoretically consumed per os dose of quetiapine

Средняя доза кветиапина, мг (n=2)	Дисперсия (σ^2)	Среднеквадратическое отклонение (σ)	Коэффициент вариации (V)	Отношение показателя асимметрии к его ошибке (A/ma)	Отношение показателя эксцесса к его ошибке (E/me)	Среднее линейное отклонение (\bar{a})
4355	1407842	1186,52518	27,25%	0	∞	839

Статистическая обработка результатов, полученных разными методами,
теоретически принятой дозы кветиапина per os

Statistical processing of the results obtained by different methods regarding
the theoretically consumed per os dose of quetiapine

Средняя доза кветиапина, мг (n=7)	Дисперсия (σ^2)	Среднеквадратическое отклонение (σ)	Коэффициент вариации (V)	Отношение показателя асимметрии к его ошибке (A/ma)	Отношение показателя эксцесса к его ошибке (E/me)	Среднее линейное отклонение (\bar{a})
4235,28571	4743886,90476	2178,04658	51,43%	0,73371	-1,44654	1677,67347

Согласно данным реестра [13] в Российской Федерации представлена максимальная дозировка кветиапина в таблетках 300 мг №60, следовательно, $4235/300=14,1$ таблетки, то есть около 15 таблеток, что составляет $\frac{1}{4}$ от упаковки.

По данным инструкции по применению лекарственного препарата с действующим веществом кветиапин максимальная суточная доза может составлять 800 мг, однако в данных расчетах берутся приблизительные цифры разовой дозы, а она, согласно инструкции по медицинскому применению кветиапина, составляет 300 мг перорально. Так же следует учесть назначение столь высоких дозировок постепенно в течение 4–х дней. Поэтому можно предположить, что потерпевший принял намного больше исследуемого препарата, чем терапевтическая доза в медицинских целях.

Выводы.

1. Представлен анализ шести факторов, влияющих на результаты расчета теоретической дозы наркотического, сильнодействующего или психотропного лекарственного препарата, принятого per os.

2. Разработан методологический подход для расчета дозы вещества, принятого потерпевшим перорально, на основании его количественного определения в моче.

3. Предложена расчетная формула теоретической дозы с относительной погрешностью полученных результатов, не превышающей 28%.

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. Орлова А.М., Калёкин Р.А., Волкова А.А. Библиографический указатель отечественных публикаций по токсикологической (судебной) химии за 2015 – 2022 года // Москва: РЦСМЭ, 2023. – 58 с. [Orlova AM, Kalekin RA, Volkova AA. Bibliograficheskij ukazatel' otechestvennyh publikacij po toksikologicheskoi (sudebnoj) himii za 2015 – 2022 goda. [Bibliographic index of domestic publications on toxicological (forensic) chemistry for 2015–2022]. Moskva: RTSSME [Moscow: RCSE]. 2023; 58 p. (In Russ.)].
2. Калёкин Р.А., Салтыкова О.В., Родионова Г.М. [и др.]. Изучение прегабалина и лоразепама при совместном присутствии для целей химико-токсикологического исследования // Судебно-медицинская экспертиза. – 2020. – Т. 63. – № 1. – С.36–41. [Kalekin RA, Saltykova OV, Rodionova GM, Gegechkori VI, Orlova AM. Izuchenie pregabalina i lorazepam pri sovmestnom prisutstvii dlya celej himiko-toksikologicheskogo issledovaniya [The study of pregabalin and lorazepam in the joint presence for the purposes of chemical and toxicological research]. Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]. 2020; 63 (1): 36–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/sudmed20206301136
3. Мартемьянова А.А., Орлова А.М., Кочоян А.Л., Калёкин Р.А. Изучение фармакокинетических параметров этанола 40% с газацией для целей и задач судебной химии и судебно-медицинской экспертизы // Судебно-медицинская экспертиза. – 2020. – Т.63. – № 3. – С.30–34. [Martemyanova AA, Orlova AM, Kochoyan AL, Kalekin RA. Izuchenie farmakokineticheskikh parametrov etanola 40% s gazaciej dlya celej i zadach sudebnoj himii i sudebno-medicinskoj ekspertizy [Study of pharmacokinetic parameters of ethanol 40% with carbonation for the purposes and tasks of forensic chemistry and forensic medical examination]. Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]. 2020; 63 (3): 30-34. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/sudmed20206303130
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кьюпинекс ЛП-005996-140421. [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata K'yupineks LP-005996-140421 [Instructions for the medical use of the drug Kyupinex LP-005996-140421]. (In Russ.)].
5. Вергейчик Т.Х., Линникова В.А., Гуськова Г.Б. Химико-токсикологический анализ кветиапина в биологических объектах // Токсикологический вестник. 2013. – № 5 (122). – С.17–20. [Vergeychik TH, Linnikova VA, Guskova GB. Himiko-toksikologicheskij analiz kvetiapina v biologicheskikh ob'ektah [Chemical and toxicological analysis of quetiapine in biological objects]. Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Bulletin]. 2013; 5 (122): 17-20. (In Russ.)].
6. Карташов В.А., Чернова Л.В. Определение кветиапина и оланзапина в биологических объектах // Судебно-медицинская экспертиза. – 2014. – № 57 (5). – С.47-52. [Kartashov VA, Chernova LV. Opredelenie kvetiapina i olanzapina v biologicheskikh ob'ektah [Determination of quetiapine and olanzapine in biological objects]. Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]. 2014; 57 (5): 47–52. (In Russ.)].
7. Калёкин Р.А., Саломатин Е.М., Калекина В.А., Волкова А.А. Лабораторная диагностика отравлений нейролептиками производными бензамида в наркологии: возможности и проблемы // Наркология. – 2008. – Т. 7, № 4 (76). – С.33-37. [Kalekin RA, Salomatin EM, Kalekina VA, Volkova AA. Laboratornaya diagnostika otravlenij nejroleptikami proizvodnymi benzamida v narologii: vozmozhnosti i problemy // Narкологиya. – 2008. – Т. 7, № 4 (76). – С.33-37. [Kalekin RA, Salomatin EM, Kalekina VA, Volkova AA. Laboratornaya diagnostika otravlenij

- nejroleptikami proizvodnymi benzamida v narkologii: vozmozhnosti i problem [Laboratory diagnostics of poisoning by neuroleptics with benzamide derivatives in narcology: opportunities and problems]. *Narkologiya [Narcology]*. 2008; 7 (4): 33-37. (In Russ.).
8. Силантьев А.С., Гребенкина Е.В., Носырев А.Е. Необходимость введения методов количественной оценки психоактивных веществ в биологических объектах // *Вопросы наркологии*. 2018. – № 1 (161). – С.138-152. [Silant'yev AS, Grebenkina EV, Nosyrev AE. Neobhodimost' vvedeniya metodov kolichestvennoy ocenki psihoaktivnykh veshchestv v biologicheskikh ob"ektakh [The need to introduce methods of quantitative assessment of psychoactive substances in biological objects]. *Voprosy narkologii [Questions of narcology]*. 2018; 1 (161): 138-152. (In Russ.)].
 9. Скорнякова А.Б., Калёкин Р.А., Лазарян Д.С. Идентификация галоперидола и тиаприда в моче методом тонкослойной хроматографии // *Судебно-медицинская экспертиза*. – 2006. – Т. 49, № 2. – С.37-39. [Skorn'yakova AB, Kalekin RA, Lazaryan DS. Identifikatsiya galoperidola i tiaprida v moche metodom tonkoslojnoj hromatografii [Identification of haloperidol and thiapride in urine by thin-layer chromatography]. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]*. 2006; 49 (2): 37-39. (In Russ.)].
 10. Вергейчик Т.Х., Линникова В.А., Гуськова Г.Б. Химико-токсикологический анализ биологических объектов на метопролол и кветиапин // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2012. – № 5–3(14). – С.703-706. [Vergeychik TH, Linnikova VA, Guskova GB. Himiko-toksikologicheskij analiz biologicheskikh ob"ektov na metoprolol i kvetiapin [Chemical and toxicological analysis of biological objects for metoprolol and quetiapine]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk [Izvestiya Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]*. 2012; 5-3 (14): 703-706. (In Russ.)].
 11. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. London: Pharmaceutical Press. 2005. <https://archive.org/details/>
 12. Писарев В.В., Уляшова М.М., Вдовина К.А., Тисейко Н.И. Исследования биоэквивалентности таблетированных форм рисперидона, оланзапина и кветиапина у здоровых добровольцев // *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. – 2013. – № 1. – С.3–11. [Pisarev VV, Ulyashova MM, Vdovina KA, Tiseyko NI. Issledovaniya bioekvivalentnosti tabletirovannykh form risperidona, olanzapina i kvetiapina u zdorovykh dobrovol'tsev [Bioequivalence studies of tablet forms of risperidone, olanzapine and quetiapine in healthy volunteers]. *Farmakokinetika i Farmakodinamika [Pharmacokinetics and Pharmacodynamics]*, 2013; 1: 3–11. (In Russ.)].
 13. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. - 08.04.2022. [Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv [State register of medicines]. 2022. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (In Russ.)].

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ПАССИВНОГО КУРЕНИЯ СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У КУРЯЩИХ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

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

Реферат. Введение. Изучены взаимосвязи никотиновой зависимости и пассивного курения со степенью тяжести хронической обструктивной болезни легких у курильщиц репродуктивного возраста. **Цель исследования** – изучить влияние никотиновой зависимости и пассивного курения на формирование степени тяжести хронической обструктивной болезни легких у курящих женщин репродуктивного возраста. **Материал и методы.** На основании разработанной методики анкетирования анализировались степень никотиновой зависимости у пациенток на фоне наличия и, или, отсутствия пассивного курения (по результатам анкетирования) у женщин репродуктивного возраста. Курящие 107 пациенток фертильного возраста были разделены на две группы – с пассивным курением и без пассивного курения. Группа контроля – 42 некурящие женщины, не имеющие хронических заболеваний. Диагноз хроническая обструктивная болезнь легких поставлен на основании клинических рекомендаций Российского респираторного общества (2021). В ходе исследования проведен анализ полученных данных, с последующим сравнением результатов между группами курящих пациенток с пассивным и без пассивного курения, на фоне группы контроля. Результаты позволили определить есть ли статистически значимая связь между пассивным курением и степенью никотиновой зависимости при формировании хронической обструктивной болезни легких. Достоверность результатов оценивалась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Перед применением всех методов статистического исследования проверялось, подчиняется ли выборка гауссовскому (нормальному) закону распределения. Переменные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения или закон распределения которых не определялся, анализировались при помощи непараметрического метода статистики: критерия χ^2 Пирсона. **Результаты и их обсуждение.** Средний возраст курящих пациенток 26,5 лет. Средний индекс курильщиц составил 6,59 пачко-лет. Индекс курильщиц превышал середину показателя, способствующего формированию хронической обструктивной болезни легких (10 пачко-лет), что характерно для молодого возраста и стажа курения. Установлено, что степень никотиновой зависимости взаимосвязана со степенью хронической обструктивной болезни легких со статистически значимой достоверностью. **Выводы.** Пассивное курение в дополнение к активному курению сокращает временные характеристики степени тяжести хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: степень никотиновой зависимости, женщины репродуктивного возраста, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для ссылки: Дзюбайло А.В., Лотков В.С. Анализ взаимосвязи степени никотиновой зависимости и пассивного курения со степенью тяжести хронической обструктивной болезни легких у курящих женщин репродуктивного возраста // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.40–44. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).40-44.

ANALYSIS OF THE NICOTINE ADDICTION STAGE AND SECONDHAND SMOKE RELATIONSHIP WITH THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE SEVERITY IN SMOKING WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

DZYUBAILO ANNA V., ORCID ID: 0000-0001-6908-4829, Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Outpatient Therapy and Blood Transfusion Medicine, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: adzyubajlo@yandex.ru

LOTKOV VYACHESLAV S., ORCID ID: 0000-0002-3995-6988, Dr. sc. med., Professor, Department of Occupational Medicine and Clinical Pharmacology named after Prof. V. V. Kosarev, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: v.s.lotkov@gmail.com

Abstract. Introduction. We studied the nicotine addiction stage and secondhand smoke interrelationships with the chronic obstructive pulmonary disease severity in smokers of reproductive age. **Aim** of the study was to research in the nicotine addiction and secondhand smoke impact upon the development of chronic obstructive pulmonary disease severity in smoking women of reproductive age. **Materials and Methods.** Using the questionnaire methodology developed, the nicotine addiction stage was analyzed in reproductive women with and without secondhand smoke (based on questionnaire survey outcomes). There were 107 smoking female patients of reproductive age divided into two groups: Those with secondhand smoke and those without it. Observational group consisted of 42 non-smoking women without

any chronic diseases. Chronic obstructive pulmonary disease was diagnosed based on the clinical recommendations of the Russian Respiratory Society (2021). The data obtained during the study were analyzed followed by the comparison of the outcomes between the groups of smoking patients with secondhand and non-secondhand smoking, against the observational group. The outcomes led us to determine whether there is a statistically significant relationship between secondhand smoke and nicotine addiction stage in the development of chronic obstructive pulmonary disease. The reliability of the outcomes was assessed using the methods of parametric and nonparametric statistics. Before using all statistical research methods, we checked whether the sampling complied with the Gaussian (normal) distribution law. Variables that did not obey the normal distribution law or those with the uncertain distribution law were analyzed using a nonparametric statistical method, i. e., Pearson criterion. **Results and Discussion.** Average age of the smoking patients is 26.5 years. Average index of smokers was 6.59 pack-years. The smokers' index exceeded the middle of the indicator contributing to the chronic obstructive pulmonary disease development (10 pack – years), which is typical for a young age and their smoking experience. It was found that the nicotine addiction stage correlates with the chronic obstructive pulmonary disease severity with a statistically significant reliability. **Conclusions.** Secondhand smoke in addition to active smoking, reduces the temporal characteristics of chronic obstructive pulmonary disease severity.

Keywords: nicotine addiction stage, women of reproductive age, chronic obstructive pulmonary disease.

For reference: Dzyubailo AV, Lotkov VS. Analysis of the nicotine addiction and secondhand smoke relationship with the chronic obstructive pulmonary disease severity in smoking women of reproductive age. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(2): 40-44. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).40-44.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (далее – ХОБЛ) является хроническим воспалительным заболеванием, которое характеризуется прогрессирующим течением с периодическими обострениями и обратимостью обструкции менее 15% объема форсированного выдоха в первую секунду (далее – ОФВ1) при бронходилатационном тесте. Существует несколько факторов риска, способствующих развитию ХОБЛ [1]. Курение – наиболее значимый фактор риска развития заболевания.

Большинство пациентов с ХОБЛ – курильщики или бывшие курильщики. Табачный дым раздражает и повреждает дыхательные пути, вызывая воспаление бронхов, а также повреждение стенок альвеол. Это приводит к ухудшению функции легких и нарушению обмена газов [2-5].

Употребление табачных изделий среди женского населения неуклонно растет. По данным ВОЗ из 1 млрд. курильщиков в мире более 200 миллионов составляют женщины [6]. Количество курящих женщин в России за последние 5 лет увеличилось более чем в два раза [7]. В среднеспециальных и в высших учебных заведениях насчитывается наибольшее количество курящих девушек в возрасте от 14 до 19 лет [8, 9]. В настоящее время порядка 50% употребляющих табак женщин не оставляют данную привычку и на протяжении всего срока гестации. Таким образом, опираясь на ряд исследований, включая эпидемиологические исследования распространенности ХОБЛ с учетом факторов риска С.А. Бабанова, можно утверждать, что возраст пациентов не ограничен 40 годами и старше [9, 10].

Медицинское сообщество данный факт заставляет задуматься о возникающих проблемах при зачатии, вынашивании и рождении здорового потомства [11]. Несмотря на то, что вопрос о пассивном курении обсуждается в последнее время достаточно активно, количество проведенных исследований в этом направлении немногочисленно [12, 13].

Материал и методы. Курящие 107 пациенток фертильного возраста были разделены на две группы: без пассивного курения и с пассивным курением. Группу контроля составили 42 некурящие женщины, не имеющие хронических заболеваний.

Диагноз хронической обструктивной болезни легких поставлен на основании клинических рекомендаций Российского респираторного общества (2021). Степень тяжести ХОБЛ определялась согласно классификации степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ (основанная на постбронходилатационном ОФВ1). Степень никотиновой зависимости и наличие пассивного курения определялось с помощью теста Фагерстрема и опросника Прохаска. Достоверность результатов оценивалась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Перед применением всех методов статистического исследования проверялось, подчиняется ли выборка гауссовскому (нормальному) закону распределения. Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10, Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст курящих пациенток – 26,5 лет. Средний индекс курильщиц – 6,59 пачко-лет. Индекс курильщиц превышает середину показателя, способствующего формированию ХОБЛ (10 пачко-лет), подтверждая молодой возраст и небольшой стаж курения. Статус курения учитывал стаж курения, как фактора риска развития ХОБЛ. Обращает на себя внимание тот факт, что пациенток с тяжелой и крайне тяжелой степенью ХОБЛ нет, также, как и наличие пациенток без диагноза ХОБЛ. Это связано с молодым возрастом курильщиц и относительно небольшим стажем курения.

В обеих группах курящих женщин преобладают пациентки с возрастом от 18 до 32 лет, с сохранением тенденция высокой степени мотивации отказа от курения.

В подгруппах более старшего возраста количество замотивированных отказаться от курения значительно меньше. По-видимому это связано с более длительным периодом табакокурения и наличием сформировавшейся никотиновой зависимости.

Оценивая, взаимосвязи степени никотиновой зависимости (НЗ) и степени тяжести ХОБЛ у курильщиц, установлено, что степень никотиновой зависимости взаимосвязана со степенью хронической обструктивной болезни легких со статистически значимой достоверностью ($p \leq 0,005$).

При этом, необходимо отметить, что в группе курящих женщин без пассивного курения определяется большее количество пациенток без никотиновой зависимости и с легкой степенью тяжести ХОБЛ (Таблица №1). Распределение между легкой и средней степенью тяжести ХОБЛ в зависимости от степени никотиновой зависимости также происходит не равномерно. При легкой степени тяжести ХОБЛ определяется увеличение степени никотиновой зависимости вплоть до высокой, тогда как при средней степени тяжести ХОБЛ нет пациенток с высокой степенью никотиновой зависимости (Рис. 1).

В группе курящих пациенток с наличием пассивного курения прослеживается иная тенденция (Таблица №2).

Большее количество пациенток без никотиновой зависимости имели легкую и среднюю степень тяжести ХОБЛ. При увеличении степени никотиновой зависимости большее количество курильщиц определялось в группе с высокой степенью никотиновой зависимости (Рис. 2).

В данном контексте можно предположить, что пассивное курение в дополнении к активному курению усиливает степень тяжести ХОБЛ, что уже

Таблица 1

Взаимосвязь степени никотиновой зависимости со степенью тяжести ХОБЛ в группе курильщиц без пассивного курения (n = 53)

Table 1

Nicotine addiction stage relationship with the COPD severity in the group of female smokers without secondhand smoke (n = 53)

Степень никотиновой зависимости	Степень тяжести ХОБЛ			Всего
	Нет	Легкая	Средняя	
Нет	2	16	7	25
Очень слабая	7	0	2	9
Слабая	3	0	0	3
Средняя	1	4	6	11
Высокая	0	5	0	5
Всего	13	25	15	53
Нет	8,00	64,00	28,00	47,17
Очень слабая	77,78	0,00	22,22	16,98
Слабая	100,00	0,00	0,00	5,66
Средняя	9,09	36,36	54,55	20,75
Высокая	0,00	100,00	0,00	9,43
Всего	24,53	47,17	28,30	

хи-квадрат Пирсона: 37,9021, cc=8, p=,000008



Рис. 1. Взаимосвязь степени никотиновой зависимости со степенью тяжести ХОБЛ в группе курильщиц без пассивного курения

Fig.1. Nicotine addiction stage relationship with the COPD severity in the group of smokers without secondhand smoke

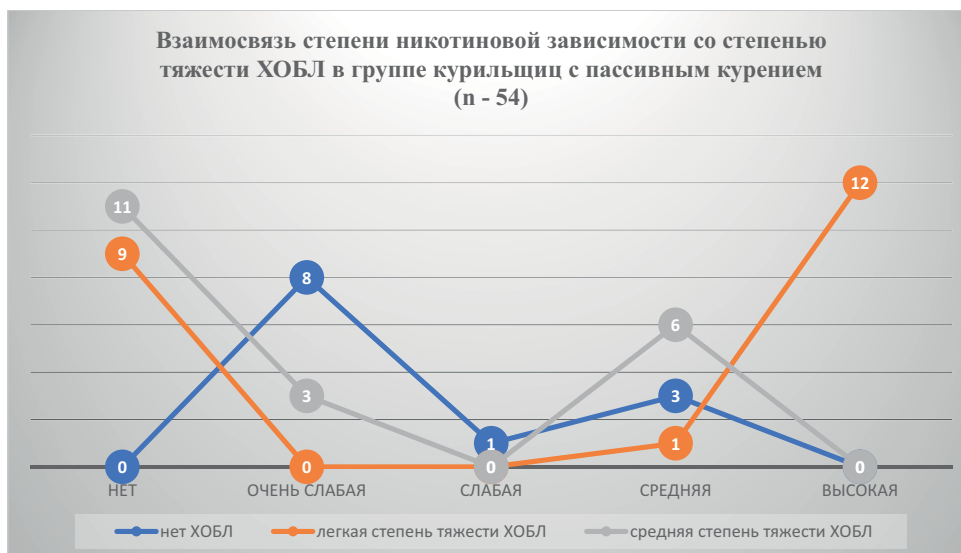


Рис.2. Взаимосвязь степени никотиновой зависимости со степенью тяжести ХОБЛ в группе курильщиц с пассивным курением

Fig.2. Nicotine addiction stage relationship with the COPD severity in the group of smokers with secondhand smoke

было нами установлено в ранее проведенных исследованиях [15, 16].

Вывод. Анализ взаимосвязи НЗ и пассивного курения со степенью тяжести ХОБЛ у курящих женщин репродуктивного возраста подтвердил влияние пассивного курения в дополнение к активному, способствуя прогрессированию хронической обструктивной болезни легких. Средний возраст курящих пациенток – 26,5 лет. Средний индекс курильщиц – 6,59 пачко-лет. Индекс курильщиц превышает середину показателя, способствующего формированию ХОБЛ (10 пачко-лет), подтверждая молодой возраст и небольшой стаж курения. В свете этих фактов принятие мер для предотвращения курения и помощи курильщикам бросить вредную привычку является важной задачей для общественного здравоохранения.

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. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких – от истоков к современности (исторический обзор литературы) // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, №2. – С.42–49. [Vizel AA, Vizel IYu. Xronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkix – ot istokov k sovremennosti (istoricheskii obzor literatury) [Chronic obstructive pulmonary disease – from the origins to the present (historical review of literature)]. Tuberkulez i bolezni legkix [Tuberculosis and lung diseases]. 2019; 97 (2): 42–49. (In Russ.). DOI 10.21292/2075–1230–2019–97–2–42–49]
2. Organization, World & Litch, James. WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy. Geneva: World Health Organization. 2013; 104 p.
3. Turan O. Smoking status and the presence of chronic obstructive pulmonary disease in prison. Journal of addiction medicine. 2015; 9 (2): 118–122.
4. Амиров Н.Б., Андреева Т.И. Табачная эпидемия: фармакологические возможности борьбы // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т.4., вып.3. – С.28–33. [Amirov NB, Andreeva TI. Tabachnaya epidemiya: farmakologicheskie vozmozhnosti bor'by [Tobacco epidemic: pharmacological possibilities of control]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2011; 4 (3): 28–33 (In Russ.).]
5. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic: warning about the dangers of tobacco. Geneva: World Health Organization. 2011. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789244564264>
6. Максимов Д.М., Глуховская С.В., Андриянова О.В. Региональная программа «Медицина без табака» – предварительные результаты // Здравоохранение Российской Федерации. – 2015. – № 3. – С.43–46. [Maksimov DM, Gluhovskaya SV, Andriyanova OV. Regional'naya programma «Medicina bez tabaka» – predvaritel'ny'e rezul'taty [Regional program «Tobacco free medicine» – preliminary results]. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. [Healthcare of the Russian Federation]. 2015; 3: 43–46. (In Russ.).]
7. Николаевский Е.Н. Табакокурение: причины и последствия // Новая аптека. – 2014. – № 10. – С.66–68 [Nikolaevskiy EN. Tabakokurenie: prichiny i posledstviya [Tobacco smoking: causes and consequences]. Novaya apteka [New pharmacy]. 2014; 10: 66–68. (In Russ.).]
8. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Табакокурение и репродуктивная функция женщин // Российский медицинский журнал «Мать и Дитя». – 2013. – № 1. – С.12–20. [Saharova GM, Antonov NS. Tabakokurenie i reproduktivnaya funkciya zhenshhin. [Tobacco smoking and the reproductive function of women]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal «Mat' i Ditya» [Russian medical journal “Mother and Child”]. 2013; 1: 12–20. (In Russ.).]

9. Бабанов С.А. Клинико–иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.43 / Бабанов Сергей Анатольевич; [Место защиты: ГОУВПО "Самарский государственный медицинский университет"]. – Самара, 2008. – 42 с. [Babanov SA. Kliniko–immunologicheskie osobennosti, faktori riska i prognozirovaniye techeniya khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v krupnom promishlennom tsentre Srednego Povolzhya: avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinical and immunological features, risk factors and prognosis of the course of chronic obstructive pulmonary disease in a large industrial center of the Middle Volga region: abstract of the dissertation of the doctor of medical sciences]. Samara: Samarskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Samara: Samara State Medical University]. 2008; 42 p. (In Russ.)].
10. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Оптимальный метод контрацепции для курящих женщин (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2016. – № 5. – С.123–128. [Pestrikova TY, Yurasova EA, Yurasov IV. Optimal'ny'j metod kontratsiepii dlya kuryashhix zhenshhin (obzor literatury') [The optimal method of contraception for women who smoke: literature review]. Problemy reproduksii [Reproduction problems]. 2016; 5: 123–128. (In Russ.)].
11. Дикке Г.Б. Курение табака среди женщин и стратегия успешного отказа от табакокурения во время беременности // Фарматека. – 2014. – № 5. – С.76–79. [Dikke GB. Kurenije tabaka sredi zhenshhin i strategiya uspeshnogo otkaza ot tabakokurenija vo vremya beremennosti [Tobacco smoking among women and the strategy to successfully quit smoking during pregnancy]. Farmateka [Pharmateka]. 2014; 5: 76–79. (In Russ.)].
12. Кузьмин В.Н. Курение и репродуктивное здоровье женщин // Профилактическая медицина. – 2010. – № 6. – С.29–32. [Kuz'min VN. Kurenije i reproduktivnoe zdorov'e zhenshhin. [Women's smoking and reproductive health]. Profilakticheskaya medicina [Preventive medicine]. 2010; 6: 29–32. (In Russ.)].
13. Гаджиева П.Х., Дикарева Л.В., Полунина О.С., Давыдова И.З. Табакокурение как фактор риска возникновения плацентарной недостаточности // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С.56–58. [Gadzhieva PKH, Dikareva LV, Polunina OS, Davydova IZ. Tabakokurenije kak faktor riska vzniknoveniya placentarnoj nedostatochnosti [Tobacco smoking as a risk factor for placental insufficiency]. Fundamental'ny'e issledovaniya [Fundamental research]. 2014; 10: 56–58. (In Russ.)].
14. Oberg M, Jaakkola MS, Prüss-Üstün A, Peruga A, Woodward A. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. Geneva: World Health Organization. 2010; 71 p.
15. Stoleski S, Minov J, Mijakoski D, Karadzinska–Bislimovska J. Chronic respiratory symptoms and lung function in agricultural workers – influence of exposure duration and smoking. Open access Maced J med sciences. 2015; 3 (1): 158–165. DOI: 10.3889/oamjms.2015.014
16. Turan O. Smoking status and the presence of chronic obstructive pulmonary disease in prison. J addict Med. 2015; 9 (2): 118–122. DOI: 10.1097/ADM.000000000000103
17. Дзюбайло А.В. Программа для расчета вероятности формирования никотиновой зависимости и ХОБЛ у пациенток, сочетающих пассивное и активное курение в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. 08.19.2020. [Dzyubailo AV. Programma dlya rascheta veroyatnosti formirovaniya nikotinovoj zavisimosti i HOBL u pacientok, sochetayushhix passivnoe i aktivnoe kurenije v zavisimosti ot stazha kurenija i kolichestva vykurivaemyx sigaret; Svidetel'stvo o registracii programmy dlya E'VM [A program for calculating the probability of nicotine addiction and COPD in patients who combine passive and active smoking, depending on the smoking experience; Certificate of registration of the computer program RU 2020660475, 08/19/2020]. 2020.
18. Лотков В.С., Дзюбайло А.В. Прогнозирование вероятности развития ХОБЛ в зависимости от стажа курения женщин фертильного возраста // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 2. – С.34–38. [Lotkov VS, Dzyubailo AV. Prognozirovaniye veroyatnosti razvitiya HOBL v zavisimosti ot stazha kurenija zhenshhin fertil'nogo vozrasta [Predicting the likelihood of COPD development depending on the smoking experience of women of fertile age]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2023; 16 (2): 34–38. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).34–38

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРОННЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ НИКОТИНА

КАЗАРИН ДАНИИЛ ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1223-0316, Scopus Author ID: 57225210064, RSCI Author ID: 1528-9986, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. Тел.: +7 (912) 450-79-71. E-mail: ddkazarin@mail.ru

ШКЛЯЕВ АЛЕКСЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2281-1333, Scopus Author ID: 57220992865, Researcher ID: T-6517-2017, RSCI Author ID: 3537-8929, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. Тел.: +7 (912)-461-87-67. E-mail: shklyaevaleksey@gmail.com

ПАНТЮХИНА АНГЕЛИНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0004-3352-0907, RSCI Author ID: 1547-1776, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. Тел.: +7 (950) 153-21-33. E-mail: pantyukhina1985@yandex.ru

ДУДАРЕВ ВАЛЕРИЙ МИХАЙЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5840-461X, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. Тел.: +7 (912) 467-42-05. E-mail: flatly@yandex.ru

ГАЛИХАНОВА ЮЛИЯ ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0005-4925, RSCI Author ID: 9837-6638, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281. Тел.: +7 (912) 744-72-21.

E-mail: galihanova_julia@mail.ru

Реферат. Введение. Употребление электронных систем доставки никотина в последние годы демонстрирует неуклонный рост, особенно среди лиц молодого возраста. Растет и интерес к последствиям их употребления среди ученых и специалистов, однако большинство исследований касаются респираторной системы. **Цель:** уточнить электрическую активность отделов желудочно-кишечного тракта у пользователей электронных систем доставки никотина. **Материалы и методы.** Было обследовано 35 человек обоего пола, разделенных на две сопоставимые группы: группу наблюдения – 17 человек, регулярно использующих электронные системы доставки никотина, группу сравнения – 18 практически здоровых лиц. Всем участникам исследования проводилось анкетирование по опроснику качества жизни в гастроэнтерологии Gastrointestinal Symptom Rating Scale, клиническое лабораторное исследование крови, кала, определялась скрытая кровь в кале, проводились эзофагогастродуоденоскопия, видеоколоноскопия, электрогастроэнтерография. Результаты представлены в виде медианы (Me) и первого, третьего квартилей (Q1; Q3). Оценка значимости различий в группах проводилась при помощи критерия Манна–Уитни для независимых количественных переменных. Значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. **Результаты и обсуждение.** У всех обследованных лиц группы наблюдения получены значимо большие баллы гастроэнтерологической симптоматики по всем шкалам-синдромам опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale. Показано нарушение электрической активности и частоты сокращений полых органов желудочно-кишечного тракта у лиц-потребителей электронных сигарет. **Выводы.** Систематическое употребление никотинсодержащих жидкостей с помощью электронных сигарет формирует специфический вариант функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, выражающийся в электрофизиологических нарушениях желудочно-кишечного тракта, что находит отражение в клинической симптоматике.

Ключевые слова: электронные сигареты, электронные системы доставки никотина, электрогастроэнтерография, электрическая активность желудочно-кишечного тракта.

Для ссылки: Казарин Д.Д., Шкляев А.Е., Пантюхина А.С. [и др.]. Характеристика электрической активности отделов желудочно-кишечного тракта у пользователей электронных систем доставки никотина // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.45–51. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).45-51.

CHARACTERIZING THE ELECTRICAL ACTIVITY OF GASTROINTESTINAL TRACT PARTS IN USERS OF ELECTRONIC NICOTINE DELIVERY SYSTEMS

KAZARIN DANIIL D., ORCID ID: 0000-0003-1223-0316, Scopus Author ID: 57225210064, RSCI Author ID: 1528-9986, Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Theoretical Therapy with the courses in Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Russia. Tel.: +7 (912) 450-79-71. E-mail: ddkazarin@mail.ru

SHKLYAEV ALEKSEJ E., ORCID ID: 0000-0003-2281-1333, Scopus Author ID: 57220992865, Researcher ID: T-6517-2017, RSCI Author ID: 3537-8929, Dr. sc. med., Professor, Professor at the Department of Theoretical Therapy with the courses in Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Russia. Tel.: +7 (912)-461-87-67. E-mail: shklyaevaleksey@gmail.com

PANTYUHINA ANGELINA S., ORCID ID: 0009-0004-3352-0907, RSCI Author ID: 1547-1776, Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Theoretical Therapy with the courses in Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Russia. Tel.: +7 (950) 153-21-33. E-mail: pantyukhina1985@yandex.ru

DUDAREV VALERI M., ORCID ID: 0000-0002-5840-461X, Assistant Professor at the Department of Theoretical Therapy with the courses in Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Russia. Tel.: +7 (912) 467-42-05. E-mail: flatly@yandex.ru

GALIHANOVA YULIYA I., ORCID ID: 0000-0003-0005-4925, RSCI Author ID: 9837-6638, Postgraduate Student at the Department of Theoretical Therapy with the courses in Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov str., 426034 Izhevsk, Russia. Tel.: +7 (912) 744-72-21. E-mail: galihanova_julia@mail.ru

Abstract. Introduction. Using electronic nicotine delivery systems has shown a steady growth in recent years, especially among young people. Researchers and professionals are also interested in what consequences the use of such systems may have, but most studies deal with respiratory system. **Aim.** The aim is to clarify the electrical activity of the gastrointestinal tract parts in users of electronic nicotine delivery systems. **Materials and Methods.** 35 people of both sexes were examined, divided into two comparable groups: The study group consisted of 17 people regularly using electronic nicotine delivery systems, and the comparator group consisted of 18 practically healthy individuals. All study participants were surveyed using the quality-of-life questionnaire in Gastrointestinal Symptom Rating Scale, clinical laboratory testing of blood and stool was performed, feces were tested for occult blood; and endoscopy, video colonoscopy, and electrogastroenterography were performed. The findings are presented as median (Me), as well as the first and the third quartiles (Q1; Q3). The significance of differences in groups was assessed using the Mann–Whitney test for independent quantitative variables. Differences were considered significant at $p \leq 0.05$. **Results and Discussion.** All individuals examined in the study group had significantly higher scores for gastroenterological symptoms on all syndrome scales of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale questionnaire. Disturbances are shown in the electrical activity and frequency of contractions of hollow gastrointestinal organs in individuals using electronic cigarettes. **Conclusions.** Systematic consumption of nicotine-containing liquids via electronic nicotine delivery systems forms a specific variant of functional gastrointestinal diseases, expressed in electrophysiological disorders of the gastrointestinal tract, which is reflected in clinical symptoms.

Keywords: electronic cigarettes, electronic nicotine delivery systems, electrogastroenterography, electrical activity of gastrointestinal tract.

For reference: Kazarin DD, Shklyayev AE, Pantyuhina AS, Dudarev VM, Galihanova YuI. Characterizing the electrical activity of gastrointestinal tract parts in users of electronic nicotine delivery systems. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 45-51. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).45-51.

Введение. В 2004 году фармацевт из Китая Хон Лик (Hon Lik) предложил инновационное ультразвуковое устройство для доставки никотина в организм – электронную сигарету (ЭС). Принципом работы ЭС является имитация курения путем генерации густого аэрозоля, который при вдыхании вызывает вкусовые ощущения настоящего табачного дыма, либо обусловленные добавлением какого-либо ароматизатора. В 2006 и 2007 годах эти приспособления вышли на европейский и американский рынки и, постепенно захватывают все больше и больше маркетинговых ниш, получив обиходное название «вейпы», а процесс их использования – «вейпинг».

Подобное «победное шествие» ЭС во многом обусловлено тем, что как производители, так и пользователи этих устройств транслируют мнение о практически полной безвредности «вейпинга», или, по крайней мере, ничтожно малом вреде для здоровья в сравнении с классическими сигаретами на основе табачного листа [1]. Некоторые популяризаторы «вейпинга» даже заявляют о том, что ЭС способны помочь справиться никотиновой зависимостью и вовсе бросить курить [2].

Наиболее подвержены «вейпингу» молодые люди. В США ЭС используют 27,5% учеников старших классов школ, причем 3 из 4 «вейперов» не знают или не придают значение содержанию в них никотина [3]. Данные о количестве пользователей ЭС в Российской Федерации ограничены, однако ряд авторов приводит достаточно высокие цифры, говорящие о широкой популярности «вейпинга» среди молодежи. Так, число потребителей колеблется от 20,0% до 88,2% [4; 5; 6], при этом многие из них осознают возможные риски для здоровья.

Среди основных причин использования ЭС приводятся: желание снять стресс (58,3%), курящее окружение (48,3%), попыткой бросить курить обычные сигареты (31,7%), желание подражать старшим (16,7%), желание нарушить строгие запреты на курение в семье (10%) [6].

В настоящее время отмечается заметный рост интереса исследователей к влиянию ЭС на организм человека. Не в последнюю очередь это связано с участвовавшими случаями выявления так называемой EVALI (E-cigarette or Vaping, product use Associated Lung Injury – Болезнь легких, спровоцированная электронными сигаретами или вейпингом) [7]. Посвященные этой проблематике исследования отмечают такие негативные проявления использования ЭС как раздражение верхних и нижних дыхательных путей, бронхит, кашель и эмфизема; снижение иммунной активности; нарушения памяти, тремор и мышечные спазмы; раздражение конъюнктивы глаз, контактный дерматит и ожоги, тошнота и рвота, раздражение слизистой горла и рта [8; 9; 10]. Появляются исследования, указывающие на стойкие изменения в геноме у «вейперов» [11].

Изучение проблематики воздействия ЭС на дыхательную систему вполне логично и оправдано, однако влияние «вейпинга» на пищеварительную систему практически не изучается. При этом известно, что при попытке бросить курить обычные сигареты у некоторых пациентов возникают симптомы со стороны ЖКТ, такие как боли в животе, запоры, явления диспепсии [12; 13; 14]. Поскольку в медийном пространстве закрепилось убеждение об ЭС как о средстве, помогающем избавиться от «сигаретной» зависимости, многие пациенты начинают использовать «вейпинг» в попытке избавиться от негативных

физических ощущений абстиненции, приобретая другую разновидность вредной привычки. При этом синдромы со стороны ЖКТ присутствуют и у активных пользователей ЭС, выражаясь в диспепсии, обстипации и диарее [15].

Цель: уточнить электрическую активность отделов желудочно-кишечного тракта у пользователей электронных систем доставки никотина.

Материалы и методы. Было обследовано 35 человек обоего пола (мужчин – 12, женщин – 23, средний возраст составил $20,78 \pm 0,1$ года. Участники исследования были разделены на две сопоставимые по основным половозрастным, социальным и клиническим характеристикам группы. В группу наблюдения вошли 17 человек (возраст составил $21,0 [20,75; 21,0]$ лет), регулярно использующих ЭС и не имеющих соматических и функциональных заболеваний органов ЖКТ. Группу сравнения составили 18 практически здоровых человек (возраст составил $21,0 [20,65; 21,03]$ лет), никогда не употреблявшие никотинсодержащую продукцию, в том числе ЭС.

Участники исследования использовали одно- или многоцветные системы доставки никотина, основанные на жидкости, содержащей солевой никотин в концентрации 20 мг/мл. Критериями не включения в исследование являлись: использование щелочного никотина в ЭС, использование других электронных систем доставки никотина (IQOS, GLO и их аналогов), курение обычных сигарет, систематическое курение кальяна.

Для объективизации жалоб на органы ЖКТ и их последующей оценки применяли опросник качества жизни в гастроэнтерологии Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs), состоящий из пяти

шкал-синдромов: абдоминальной боли (AP), рефлюкс-синдрома (RS), диарейного синдрома (DS), диспепсического синдрома (IS), констипационного синдрома (CS) и шкалы суммарного изменения (SUM).

Всем участникам исследования проводили клиническое лабораторное исследование крови, кала, определялась скрытая кровь в кале, для исключения органических заболеваний ЖКТ проводились ЭФГДС и видеоколоноскопия. Моторика ЖКТ оценивалась с помощью электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ) на аппарате «Гастроскан-ГЭМ» (ЗАО НПП «Исток-Система», г. Фрязино, Россия). ЭГЭГ выполнялась по общепринятой методике в трехканальном режиме в течение 30 минут. Обследование проводилось на основании информированного добровольного согласия участников исследования с соблюдением этических принципов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

Статистическая обработка осуществлялась с применением компьютерных программных пакетов Microsoft Office Excel 2013 и IBM SPSS Statistics v. 17.0. Распределение признаков не подчинялось закону Гаусса, что проверялось с помощью теста Шапиро-Уилка. Результаты представлены в виде медианы (Me) и первого, третьего квартилей (Q1; Q3). Оценка значимости различий в группах проводилась при помощи критерия Манна-Уитни для независимых количественных переменных. Значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Группа наблюдения и сравнения значимо различались по всем шкалам опросника GSRs (рисунки 1). Наибольшие

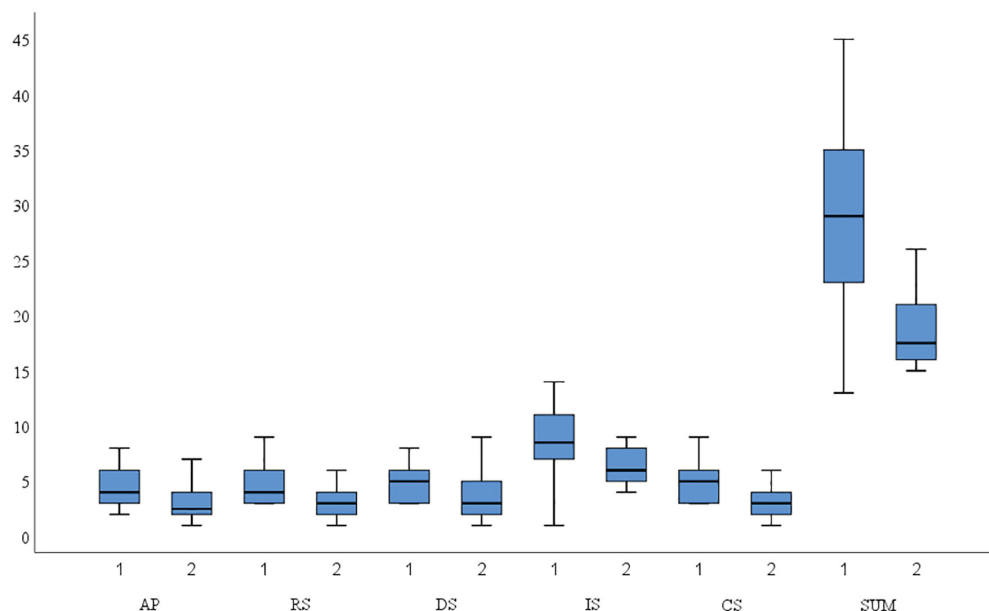


Рис.1. Оценка гастроэнтерологических жалоб по результатам опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale, баллы.
Fig.1. Assessment of gastroenterological complaints based on the results of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale questionnaire, points.

Примечание: 1 – группа наблюдения, 2 – группа сравнения. AP – синдром абдоминальной боли, RS – рефлюкс-синдром, DS – диарейный синдром, IS – диспепсический синдром, CS – констипационный синдром, SUM – шкала суммарного измерения.

Note: 1 – study group, 2 – comparator group. AP – abdominal pain syndrome, RS – reflux syndrome, DS – diarrhea syndrome, IS – dyspeptic syndrome, CS – constipation syndrome, SUM – summary measurement scale.

различия между группами были получены по диарейному и констипационному синдромам. В группе наблюдения выраженность диарейного синдрома составила 5,00 [3,00; 6,00] баллов, в группе сравнения 3,00 [2,30; 4,50] баллов при $p=0,005$. Выраженность констипационного синдрома 5,00 [3,00; 6,00] и 3,00 [2,30; 4,00] при $p=0,007$ соответственно. Интересно отметить, что проявления этих синдромов в группе наблюдения выражены одинаково ($p=0,725$), что указывает на равную частоту встречаемости основных нарушений моторной функции толстой кишки. Сравнимые группы существенно различаются по выраженности синдромов абдоминальной боли и диспепсического. Так, выраженность

первого в группе наблюдения составила 4,00 [3,25; 6,50] баллов, в группе сравнения 2,50 [2,00; 4,00] балла при $p=0,005$, второго – 9,00 [7,00; 10,50] и 6,00 [5,00; 7,80] баллов соответственно при $p=0,005$. Наименьшие отличия между группами отмечены у рефлюкс-синдрома: 4,00 [3,00; 6,50] балла в группе наблюдения и 3,00 [2,30; 3,80] балла в группе сравнения, $p=0,005$. Наличие статистически значимых отличий выраженности отдельных синдромов между сравниваемыми группами обеспечили достоверно больший суммарный балл гастроэнтерологической симптоматики у потребителей ЭС.

Результаты периферической ЭГЭГ представлены в *таблицах 1-4*.

Таблица 1

Основные амплитудные характеристики ЭГЭГ в группе наблюдения и группе сравнения (Me [Q1; Q3])

Table 1

Basic amplitude characteristics of EGEG in the study group and in the comparator group (Me [Q1; Q3])

Отдел ЖКТ	Электрическая активность в отделе ЖКТ Pi, нВТ		Относительная электрическая активность Pi/Ps, %	
	Группа наблюдения	Группа сравнения	Группа наблюдения	Группа сравнения
Желудок	4,07 [2,47; 5,90]	5,92 [3,14; 11,92]	32,86 [24,30; 41,65]	29,72 [22,12; 38,00]
	$p=0,000$		$p=0,003$	
ДПК	0,24 [0,16; 0,44]	0,29 [0,20; 0,37]	1,76 [0,92; 2,45]	1,14 [0,64; 2,13]
	$p=0,210$		$p=0,000$	
Тощая кишка	0,39 [0,27; 0,63]	0,52 [0,38; 0,79]	3,09 [2,02; 4,85]	2,48 [1,55; 3,86]
	$p=0,000$		$p=0,000$	
Подвздошная кишка	1,32 [0,83; 2,25]	2,26 [1,27; 4,03]	11,70 [7,53; 16,32]	9,50 [6,86; 13,19]
	$p=0,000$		$p=0,000$	
Толстая кишка	5,66 [3,27; 10,00]	9,93 [5,61; 11,07]	46,94 [37,46; 58,92]	54,47 [43,61; 64,92]
	$p=0,000$		$p=0,000$	

Таблица 2

Основные амплитудные характеристики ЭГЭГ в группе наблюдения и группе сравнения (продолжение 1) (Me [Q1; Q3])

Table 2

Basic amplitude characteristics of EGEG in the study group and in the comparator group (continued 1) (Me [Q1; Q3])

Отдел ЖКТ	Коэффициент соотношения Pi/Pi+1	
	Группа наблюдения	Группа сравнения
Желудок/ДПК	15,01 [9,49; 21,02]	18,44 [10,93; 32,76]
	$p=0,000$	
ДПК/тощая кишка	0,48 [0,36; 0,65]	0,48 [0,35; 0,65]
	$p=0,689$	
Тощая кишка/подвздошная кишка	0,26 [0,19; 0,37]	0,24 [0,19; 0,32]
	$P=0,124$	
Подвздошная кишка/толстая кишка	0,23 [0,13; 0,35]	0,16 [0,11; 0,24]
	$p=0,000$	

Основные амплитудные характеристики ЭГЭГ в группе наблюдения и группе сравнения (продолжение 2)
(Me [Q1; Q3])

Basic amplitude characteristics of EGEG in the study group and in the comparator group (continued 2) (Me [Q1; Q3])

Отдел ЖКТ	Коэффициент ритмичности Kritm	
	Группа наблюдения	Группа сравнения
Желудок	6,31 [4,90; 7,55]	7,84 [5,45; 11,56]
	p=0,000	
ДПК	1,10 [0,86; 1,48]	1,19 [1,01; 1,44]
	p=0,028	
Тощая кишка	1,90 [1,52; 2,37]	2,09 [1,70; 2,67]
	p=0,001	
Подвздошная кишка	2,95 [2,25; 3,90]	3,50 [2,72; 4,83]
	p=0,000	
Толстая кишка	10,65 [8,04; 15,00]	15,27 [10,43; 24,24]
	p=0,000	

Частота колебаний электрической активности отделов ЖКТ в группе наблюдения и группе сравнения (Me [Q1; Q3])

Frequency of fluctuations in the electrical activity of the gastrointestinal tract in the study group
and in the comparator group (Me [Q1; Q3])

Отдел ЖКТ	Частота колебаний электрической активности отделов ЖКТ, Гц	
	Группа наблюдения	Группа сравнения
Желудок	0,04 [0,03; 0,05]	0,04 [0,04; 0,05]
	p=0,001	
ДПК	0,19 [0,18; 0,20]	0,19 [0,18; 0,20]
	p=0,141	
Тощая кишка	0,15 [0,14; 0,16]	0,14 [0,14; 0,16]
	p=0,050	
Подвздошная кишка	0,09 [0,07; 0,10]	0,08 [0,07; 0,09]
	p=0,005	
Толстая кишка	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]
	p=0,383	

Суммарная мощность электрической активности отделов ЖКТ (Ps) составила 12,98 [8,45; 18,54] нВт в группе наблюдения и 19,54 [11,06; 33,51] нВт в группе сравнения (p=0,000).

Исходя из полученных результатов периферической ЭГЭГ, обращает на себя внимание выраженная разница между суммарной электрической активностью ЖКТ (Ps) у лиц группы наблюдения, регулярно употребляющих ЭС, и группы сравнения, не пользующихся ими, что говорит о сниженной в целом моторной активности пищевой трубки у потребителей ЭС. Схожим образом распределены результаты и электрической активности в отделах ЖКТ (Pi), за исключением двенадцатиперстной кишки, где разница по этой характеристике не достигает значимого уровня (p=0,210). Однако, более информативными при анализе результатов ЭГЭГ считаются не абсолютные, а относительные данные – относительная электрическая активность (Pi/Ps), иллюстрирующая

вклад каждого из отделов в сумму электрической активности ЖКТ и коэффициент соотношения между выше – и нижележащими отделами (Pi/Pi+1) [17].

Относительная электрическая активность желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки у лиц, употребляющих ЭС, выше, нежели у некурящих, но вместе с тем у «вейперов» наблюдается заметное снижение амплитудной активности толстой кишки. Коэффициент соотношения (Pi/Pi+1) между обследованными группами достоверно различается у желудка и двенадцатиперстной кишки, а также у подвздошной и толстой кишок. В первом случае у потребителей ЭС он меньше, а во втором больше, что говорит о нарушении координации моторной деятельности этих отделов ЖКТ. Вероятно, это связано с одновременным усилением электрической активности желудка и двенадцатиперстной кишки в группе наблюдения, что и ведет к снижению слаженности их сокращений (антродуоденальной дискоординации),

тогда как уменьшение электрической активности толстой кишки ведет к компенсаторному усилению моторики подвздошной кишки.

Крайне интересно выглядят результаты анализа ритмичности сокращений (Kritm) отделов ЖКТ. В группе наблюдения отмечается их значительное снижение на всем протяжении пищевой трубки, что свидетельствует о нарушении пропульсивных сокращений гладкомышечных структур полых органов ЖКТ у лиц, потребляющих ЭС.

При анализе данных частоты колебаний отделов ЖКТ были получены достоверные различия между группами в желудке, тощей и подвздошной кишках. В группе наблюдения этот параметр имеет больший размах, чем в группе сравнения, что говорит о высокой вариабельности колебаний стенки желудка за единицу времени (1 сек) при долговременном употреблении ЭС. Учитывая изменения амплитудных характеристик желудка у в этой группе, это подтверждает асинхронность работы верхних отделов ЖКТ. Частота колебаний тощей и подвздошной кишок в группе наблюдения выше, чем в группе сравнения, что, как мы полагаем, обусловлено взаимодействием тонкого и толстого кишечника. Обращаясь к амплитудным характеристикам толстой кишки, можно констатировать выраженное снижение ее сократительной активности, что ведет к задержке эвакуации содержимого, и, следовательно, повышению давления в ее просвете. Вероятно, увеличение частоты колебаний стенок тонкого кишечника является компенсаторным механизмом для преодоления высокого градиента давления, формирующегося в илеоцекальном отделе.

Полученные электрофизиологические данные следует рассматривать как подтверждение значимого негативного влияния ЭС на полые органы ЖКТ. «Вейпинг» ведет к нарушению как электрической активности, так и частоты сокращений пищевой трубки, что, по нашему мнению, обусловлено местными и системными эффектами. К местным относится непосредственный контакт пара ЭС, содержащего никотин, пропиленгликоль, глицерин, компоненты ароматической отдушки и продукты окисления со слизистой ЖКТ, в первую очередь желудка. К системным следует причислить реализацию негативных эффектов «вейпинга», связанных с попаданием компонентов жидкости в кровотоки через адсорбцию слизистой полости рта, желудка, кишечника и легких.

Выводы. Совокупность негативных влияний от использования ЭС у молодых пациентов ведет к стойкому нарушению функциональных систем ЖКТ и значимому дисбалансу в работе полых органов на всем его протяжении, что проявляется снижением электрической активности и асинхронной работой пищевой трубки. Выявленные нарушения электрофизиологических процессов клинически реализуются нарастанием обоих основных видов кишечной диспепсии (констипация и диарея), а также абдоминальной болью и желудочной диспепсией. Систематическое потребление никотинсодержащих

жидкостей с помощью ЭС формирует специфический вариант функциональных заболеваний ЖКТ.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта №23-25-10015. 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. Romijnders K, van Osch L, de Vries H, Talhout R. Perceptions and reasons regarding e-cigarette use among users and non-users: a narrative literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(6):1190. DOI:10.3390/ijerph15061190
2. Zhu S, Zhuang Y-L, Wong S, Cummins SE, Tedeschi GJ. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys. *BMJ* 2017; 358: j3262. DOI:10.1136/bmj.j3262
3. Khan AM, Ahmed S, Sarfraz Z, Farahmand P. Vaping and Mental Health Conditions in Children: An Umbrella Review. *Substance Abuse: Research and Treatment*. 2023; 17. DOI: 10.1177/11782218231167322
4. Морозова Е.А., Ермакова А.С., Попова Н.М. Сравнение распространённости вейпа в городах и сельских местностях среди учащихся // Вестник науки. – 2022. – Т. 3, No 6 (51). – С. 200–206. [Morozova EA, Ermakova AS, Popova NM. Sravnenie rasprostranennosti vejpa v gorodah i sel'skih mestnostyah sredi uchashchihsya [Comparison of vape prevalence in cities and rural areas among students]. *Vestnik nauki [Bulletin of Science]*. 2022; 3 (6 (51)): 200–206. (In Russ.)].
5. Погудина Д.К., Стрельникова И.А. Оценка информированности студентов медицинского университета о вреде курения электронных сигарет // Инновационная наука. – 2023. – No 1 (1). – С. 74–76. [Pogudina DK, Strel'nikova IA. Ocenka informirovannosti studentov medicinskogo universiteta o vrede kureniya elektronnyh sigaret [Assessing the awareness of medical university students about the dangers of smoking electronic cigarettes]. *Innovacionnaya nauka [Innovative science]*. 2023; 1 (1): 74–76. (In Russ.)].
6. Кулиева Т.Э., Лекарева К.В. Отношение студентов Сургутского государственного педагогического университета к вейпингу и его влиянию на здоровье // Вестник науки. – 2023. – Т.3, No 6 (63). – С.1314–1318. [Kulieva TE, Lekareva KV. Otnoshenie studentov Surgutskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta k vejpingu i ego vliyaniyu na zdorov'e [Attitude of students of Surgut State Pedagogical University to vaping and its impact on health]. *Vestnik nauki [Bulletin of Science]*. 2023; 3 (6 (63)): 1314–1318 (In Russ.)].
7. Островская И.В., Косцова Н.Г., Хожатова А.К. Причины использования молодежью электронных систем доставки никотина в организм // Здоровье мегаполиса. – 2023. – Т. 4, No 2. – С. 41–51. [Ostrovskaya IV, Kostsova NG, Khozhatova AK. Prichiny ispol'zovaniya molodezh'yu elektronnyh sistem dostavki nikotina v organizm [Reasons for Using Electronic Nicotine Delivery Systems by Young

- People]. Zdorov'e megapolisa [City Healthcare]. 2023; 4 (2): 41–51. (In Russ.). DOI: 10.47619/2713–2617.zm.2023.v.4i2;41–51
8. Михайловский А.И., Войцеховский В.В., Лучникова Т.А. Влияние жидкостей для электронных сигарет на дыхательную систему человека. Клиническое наблюдение пациента с EVALI // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – №.84. – С.93–99. [Mihajlovskij AI, Wojcekhovskij VV, Luchnikova TA. Vliyanie zhidkостей dlya elektronnyh sigaret na dyhatel'nyuyu sistemu cheloveka; Klinicheskoe nablyudenie pacienta s EVALI [Influence of liquids for electronic cigarettes on the human respiratory system. Clinical observation of a patient with EVALI]. Bulletin' fiziologii i patologii dyhanija [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2022; 84: 93–99. (In Russ.)]. DOI: 10.36604/1998–5029–2022–84–93–99
 9. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med.* 2015; 372 (4): 392–394. DOI: 10.1056/NEJMc1413069
 10. Kaiser MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology.* 2016; 365: 67–75. DOI: 10.1016/j.tox.2016.07.0207–12
 11. Hess CA, Olmedo P, Navas–Acien A, Goessler W, Cohen JE, Rule AM. E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. *Environ Res.* 2017; 152: 221–225. DOI: 10.1016/j.envres.2016.09.026
 12. Tommasi S, Blumenfeld H, Besaratinia A. Vaping Dose, Device Type, and E-Liquid Flavor are Determinants of DNA Damage in Electronic Cigarette Users. *Nicotine Tob Res.* 2023; 25 (6): 1145–1154. DOI: 10.1093/ntr/ntad003
 13. Hajek P, Gillison F, McRobbie H. Stopping smoking can cause constipation. *Addiction.* 2003; 98(11): 1563–1567. DOI: 10.1046/j.1360–0443.2003.00497.x
 14. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res.* 2007; 9 (3): 315–327. DOI: 10.1080/14622200701188919
 15. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Григорян Ц.А., Выгодин В.А. Лечение табачной зависимости в практике врача первичного звена здравоохранения: возможности и барьеры // CardioСоматика. – 2012. – Т3. – № 2 (2). – С.25–33. [Gambaryan MG, Kalinina AM, Grigoryan CA, Vygodin VA. Lechenie tabachnoj zavisimosti v praktike vracha pervichnogo zvena zdravooxranenija: vozmozhnosti i bar'ery [Treatment for tobacco dependence in the practice of a primary care physician: possibilities and barriers]. CardioSomatika [CardioSomatics]. 2012; 3 (2 (2)): 25–33 (In Russ.)].
 16. Галиханова Ю.И., Шкляев А.Е., Пантюхина А.С., Горбунов Ю.В. Влияние электронных сигарет на качество жизни // Вестник ДГМА. – 2023. – № 2 (47). – С.12–14. [Galihanova Yul, Shklyayev AE, Pantyuhina AS, Gorbunov YuV. Vliyanie elektronnyh sigaret na kachestvo zhizni [Impact of electronic cigarettes on quality of life]. Vestnik DGMA [Bulletin of Dagestan State Medical Academy]. 2023; 2 (47): 12–14 (In Russ.)].
 17. Дронова О.Б., Третьяков А.А., Каган И.И., Щетинин А.Ф. Периферическая компьютерная электрогастроэнтерография в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей // Москва: ИД «МЕДПРАКТИКА–М», 2011. – 32 с. [Dronova OB, Tretyakov AA, Kagan II, Shchetinin AF. Perifericheskaya komp'yuternaya elektrogastroenterografiya v diagnostike gastroezofageal'noj reflyuksnoj bolezni; Posobie dlya vrachej [Peripheral computer electrogastroenterography in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease; Guide for phesicians]. Moskva: ID «MEDPRAKTIKA–M» [Moscow: P «MEDPRACTICE–M»]. 2011; 32 p. (In Russ.)].

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРАННЕКСИНЕМИИ У ЛИЦ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С SARS-COV-2, В ДИНАМИКЕ

КУРМАЕВА АСИЯ ШАУКАТОВНА, ORCID ID: 0009-0008-4449-5275, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»

Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел.: (8512) 52-41-43. E-mail: asiy_92@mail.ru

ПРОКОФЬЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414040, Россия, Астрахань, ул. Победы, 54-170. Тел.: (+7) 927-557-1383.

E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

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

E-mail: admed@yandex.ru

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

СЕВОСТЬЯНОВА ИРИНА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0635-3494, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

Реферат. Введение. Поиск убедительных маркеров, задействованных в патогенезе поражения легких и значимых в определении прогноза пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, является актуальным на современном этапе развития медицины. Одним из значимых патогенетических звеньев, значимых в развитии поражения организма, в том числе пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, является интенсификация апоптоза. Аннексин А5 (ANXA5) – протеин, позволяющий делать вывод об уровне клеток на ранней стадии апоптоза. **Цель:** определить частоту выявления гипераннексинемии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и оценить ее динамику на стационарном этапе лечения. **Материалы и методы:** Обследовано 90 жителей Астраханского региона с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)». Возраст пациентов составил 47 [39; 57] лет. Среди обследованных было 47 мужчин и 43 женщины. Определение содержания уровня ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01, производство ЗАО «Пикон», Россия. Полученные данные статистически обработаны с помощью SPSS 26.0. **Результаты и их обсуждение.** У пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар уровень ANXA5 статистически значимо превосходил аналогичный показатель в группе соматически здоровых лиц. Гипераннексинемия отмечалась у 76,7% пациентов. Шанс выявить гипераннексинемия у лиц с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, был в 2,4 раза выше, чем в группе соматически здоровых лиц (ОШ 2,43, 95% ДИ 1,75-3,37). За время лечения уровень ANXA5 статистически значимо снижался, однако и при выписке гипераннексинемия определялась у подавляющего большинства пациентов (74,4%). Частота выявления гипераннексинемии на всем протяжении госпитализации была выше у пациентов с большим объемом поражения легочной ткани. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют об интенсификации апоптотических процессов у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и нацеливают на изучение прогностической роли ANXA5 в течении и исходах коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: аннексин А5, ANXA5, гипераннексинемия, COVID-19, пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2, пульмональные осложнения.

Для ссылки: Курмаева А.Ш., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., [и др.]. Частота выявления гипераннексинемии у лиц с пневмонией, ассоциированной с SARS-Cov-2, в динамике // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.52–57. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).52-57.

DETECTION RATE OF INCREASED ANNEXIN LEVELS OVER TIME IN PATIENTS WITH SARS-COV-2-ASSOCIATED PNEUMONIA

KURMAEVA ASIA SH., ORCID ID: 0009-0008-4449-5275, Postgraduate Student at the Internal Medicine Department, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 54 Pobedy str., Apt. 170, 414040 Astrakhan, Russia.

E-mail: asiy_92@mail.ru

PROKOFIEVA TATIANA V., ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; Cand. sc. med., Associate Professor at the Internal Medicine Department, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 54 Pobedy str., Apt. 170, 414040 Astrakhan, Russia.

E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

POLUNINA OLGA S., ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, Dr. sc. med., Professor, Head of the Internal Medicine Department, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: admed@yandex.ru

POLUNINA EKATERINA A., ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, Dr. sc. med., Associate Professor at the Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: gilti2@yandex.ru

Abstract. Introduction. In the current state of the art in medicine, it is relevant to search for convincing markers involved in the pathogenesis of lung damage and significant in determining the prognosis of SARS-CoV-2-associated pneumonia. One of the significant pathogenetic elements in the development of lung lesions, including SARS-CoV-2-associated pneumonia, is the intensification of apoptosis. Annexin A5 (ANXA5) is a protein that allows inferring the level of cells at the early apoptosis stage. **Aim:** To determine the detection rate of increased annexin levels in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia and to assess its dynamics at the inpatient stage of treatment. **Materials and Methods:** 90 residents of the Astrakhan region were examined, all diagnosed with the coronavirus infection COVID-19 (virus identified). The patients were aged 47 [39; 57] years, 47 men and 43 women. ANXA5 levels (ng/ml) in blood serum were evaluated using immunoassay analyzer Uniplan AIFR-01, manufactured by Picon, Russia. The data obtained were processed statistically using SPSS 26.0. **Results and Discussion.** On admission to the hospital, ANXA5 levels were statistically higher in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia than those in the group of somatically healthy individuals. Increased annexin levels were detected in 76.7% of patients. The chance of detecting increased annexin levels in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia was 2.4 times higher than in the group of somatically healthy individuals (OR 2.43; 95% CI 1.75-3.37). During the treatment period, ANXA5 levels decreased statistically. However, even at discharge, increased annexin levels were detected in most patients (74.4%). Detection rate of increased annexin levels throughout hospitalization was higher in patients with large lung tissue lesions. **Conclusions:** The data obtained indicate the intensification of apoptotic processes in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia and suggest the study of the ANXA5 prognostic role in the coronavirus infection course and outcomes.

Keywords: annexin A5, ANXA5, increased annexin levels, COVID-19, SARS-CoV-2-associated pneumonia, pulmonary complications.

For reference: Kurmaeva AS, Prokofieva TV, Polunina OS, et al. Detection rate of increased annexin levels over time in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 52-57. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).52-57.

Введение. Появление COVID-19 в 2019 году изменило структуру мировой заболеваемости и переориентировало медицину на решение новых вопросов, связанных с коронавирусной инфекцией [1, 2]. Поиск убедительных маркеров, задействованных в патогенезе поражения дыхательной системы и значимых в диагностике и определении прогноза заболевания, стал крайнем актуальным [3].

В последние десятилетия не ослабевает внимание исследователей к апоптозу как одному из процессов, обуславливающих тяжесть и характер течения патологического процесса. Апоптоз, представляющий собой запрограммированную гибель клеток, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и повышению тромбогенного потенциала [4, 5]. В качестве маркера апоптоза рассматривается аннексин А5 (ANXA5). Этот кальций-зависимый протеин из семейства аннексинов, избирательно взаимодействующий с фосфолипидом фосфатидилсерин, экспонирующимся на наружную поверхность оболочки клеточной мембраны в раннем апоптозе [6, 7]. Работы по изучению ANXA5 при COVID-19 немногочисленны, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования. Определить частоту выявления гипераннексинемии у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и оценить ее динамику на стационарном этапе лечения.

Материалы и методы.

Обследовано 90 жителей Астраханского региона, получавших лечение в условиях инфекционного госпиталя в 2020-21 гг. с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)». Лечение осуществлялось в соответствии с документом «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коро-

навирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проведение данного исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 30.12.2021, протокол № 3). Все участники исследования дали документированное согласие на участие в исследовании.

Медиана возраста пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, составила 47 [39; 57] лет. Среди обследованных было 47 мужчин и 43 женщины.

При анализе результатов компьютерной томографии органов грудной клетки при поступлении в стационар у 76 (84,4%) пациентов обнаружена среднетяжелая форма пневмонии (III степень), у 14 (15,6%) пациентов – тяжелая форма пневмонии (IV степень). Группу контроля составили 30 лиц без значимой соматической патологии, сопоставимые с обследуемыми по гендерно-возрастным характеристикам. Определение содержания уровня ANXA5 (нг/мл) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01, производство ЗАО «Пикон», Россия. Статистическую обработку данных проводили посредством программы SPSS 26.0. Числовые значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3), качественные показатели – в виде частот и процентов. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения двух зависимых выборок между собой по уровню выраженности признака – критерий Вилкоксона. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц

сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

Результаты и их обсуждение.

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, уровень ANXA5 при поступлении в стационар составил 11,71 [2,48; 28,24] нг/мл, что статистически значимо ($p < 0,001$) превышало уровень данного маркера у лиц группы контроля – 1,19 [0,84; 1,62] нг/мл (рисунки 1).

Нами было сопоставлено количество лиц с гипераннексинемией, т.е. уровнем ANXA5 выше 2,0 нг/мл, в группах наблюдения (таблица 1).

При поступлении в стационар гипераннексинемия выявлялась у 69-и (76,7%) пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. В контрольной группе лица с гипераннексинемией отсутствовали. Вероятность выявить гипераннексинемию у больных с пневмонией, ассоциированной

с SARS-CoV-2, была в 2,43 раз выше, чем в группе контроля (ОШ 2,43, 95% ДИ 1,75-3,37).

Нами была предпринята попытка сопоставить количество лиц среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от данных компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) (таблица 2).

При проведении межгрупповых сравнений в группе пациентов с выраженными изменениями (КТ ОГК IV) гипераннексинемия определялась в 100% случаев, тогда как при КТ III – у 72% пациентов. Вероятность выявления гипераннексинемии у пациентов с КТ ОГК IV при поступлении в стационар была в 1,26 раза выше, чем у пациентов с КТ III (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,11-1,41) ($p = 0,034$).

Повторное определение уровня ANXA5 производилось в день выписки пациентов из госпиталя. За время стационарного лечения происходило снижение уровня ANXA5 (рисунки 2).

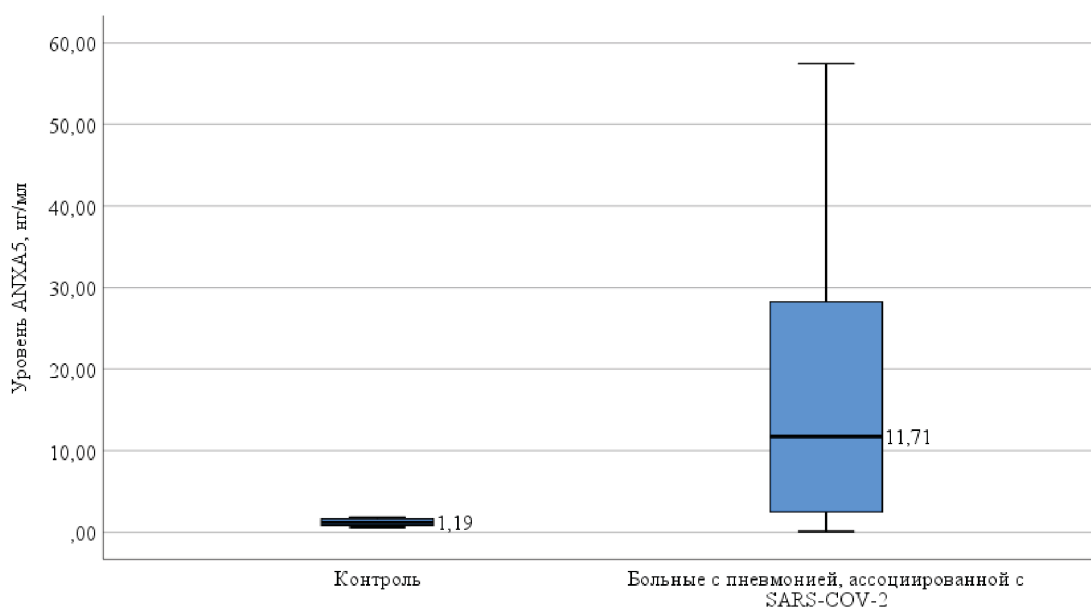


Рис. 1. Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар

Fig. 1. ANXA5 levels (ng/mL) in patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia at hospital admission

Таблица 1

Количество лиц с гипераннексинемией среди больных пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар

Table 1

Number of individuals with hyperanexinemia among patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia at hospital admission

Показатели	Контроль (n=30)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)	p	ОШ; 95% ДИ
Количество пациентов с норманнексинемией, n (%)	30 (100)	21 (23,3)	<0,001	2,43; 1,75-3,37, Крамер 0,672
Количество пациентов с гипераннексинемией, n (%)	0 (0)	69 (76,7)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Количество лиц с гипераннексинемией среди больных пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от КТ ОГК при поступлении в стационар

Table 2

Number of individuals with hyperanexinemia among patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia according to OHC CT at hospital admission

	Выраженность изменений на КТ ОГК при поступлении		p	ОШ; 95% ДИ
	III (n=76)	IV (n=14)		
Количество пациентов с норманнексинемией, n (%)	21 (27,6)	0 (0)	0,034	1,26; 1,11-1,41, Крамер 0,237
Количество пациентов с гипераннексинемией, n (%)	55 (72,4)	14 (100)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

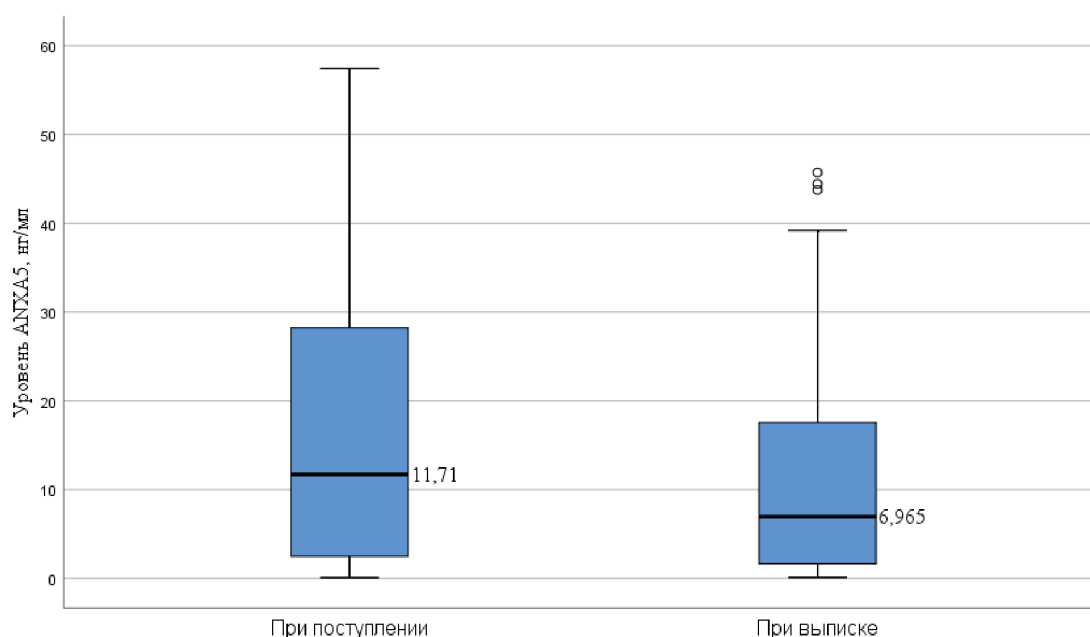


Рис. 2. Уровень ANXA5 (нг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в динамике при стационарном лечении (при поступлении и при выписке)

Fig. 2. ANXA5 level (ng/ml) in patients with pneumonia associated with SARS-CoV-2 in dynamics during hospitalization (on admission and at discharge)

При выписке из стационара уровень ANXA5 у больных с организуемой пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, составил 6,97 [1,66; 17,57] нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) по сравнению с уровнем ANXA5 у этих пациентов при поступлении в стационар – 11,71 [2,48; 28,24] нг/мл.

Нами было определено количество лиц с гипераннексинемией среди больных с организуемой пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара (таблица 3).

Как следует из таблицы 3 при выписке из стационара количество пациентов с гипераннексинемией составило 67 (74,4%). То есть по сравнению поступлением в стационар только у двух пациентов уровень ANXA5 достигал референсных значений. У подавляющего же большинства сохранялась гипераннексинемия. Шансы определять гипераннексинемию при выписке из стационара у пациентов с SARS-CoV-2 были выше в 2,3 раза относительно

контроля (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,69-3,13) ($p < 0,001$).

При выписке у лиц с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, объем поражения легких на КТ ОГК был представлен следующим образом: поражение отсутствует (0 степень) – 5 человек, I степень – 41 человек, II степень – 42 человека, III степень – 2 человека. Нами было сопоставлено количество пациентов с гипераннексинемией в зависимости от данных КТ ОГК (таблица 4).

Из таблицы 4 следует, что среди пациентов без поражения легких при выписке из стационара количество лиц с гипераннексинемией составило 3 (60%), при I степени поражения на КТ ОГК – 28 (68,3%), при II – 34 (81%), а при III степени поражения гипераннексинемия имела место у всех пациентов – 2 (100%).

Количество лиц с гипераннексинемией среди больных с организующейся пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при выписке из стационара

Table 3

Number of individuals with hyperanexinemia among patients with organizing pneumonia associated with SARS-CoV-2 at hospital discharge

Показатели	Контроль (n=30)	Больные с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 (n=90)	p	ОШ; 95% ДИ
Количество пациентов с норманнексинемией, n (%)	30 (100)	23 (25,6)	<0,001	2,3; 1,69-3,13, Крамер 0,649
Количество пациентов с гипераннексинемией, n (%)	0 (0)	67 (74,4)		

Примечание: p – уровень статистической значимости между группами (хи-квадрат Пирсона)

Количество лиц с гипераннексинемией среди больных пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в зависимости от КТ ОГК при выписке из стационара

Table 4

Number of individuals with hyperanexinemia among patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia according to OHC CT at hospital discharge

	Выраженность изменений на КТ ОГК при выписке			
	0 (n=5)	I (n=41)	II (n=42)	III (n=2)
Количество пациентов с норманнексинемией, n (%)	2 (40,0)	13 (31,7)	8 (19,0)	0 (0)
Количество пациентов с гипераннексинемией, n (%)	3 (60,0)	28 (68,3)	34 (81,0)	2 (100)
p	–	1,0	0,569	0,524

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении с количеством пациентов с гипераннексинемией при степени поражении легких на КТ ОГК 0

Взаимосвязь патологического апоптоза и неблагоприятного течения коронавирусной инфекции доказана в исследовании Cizmecioglu A. с соавторами (2021). У всех пациентов с COVID-19 было отмечено увеличение как ранних, так и поздних апоптотических клеток в В- и Т-лимфоцитах. Количество ранних апоптотических В- и Т-лимфоцитов было выше в тяжелых случаях по сравнению с легкими (p=0,026). У пациентов с COVID-19 не было существенной разницы между лимфопенией и апоптозом. Однако у пациентов с лимфопенией и тяжелой формой COVID-19 было повышено количество Т-лимфоцитов в раннем апоптозе. Результаты данного исследования свидетельствуют об усилении апоптоза В- и Т-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 и о взаимосвязи усиленного апоптоза Т-лимфоцитов и тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 с лимфопенией [8].

Jacob V. с соавторами (2023) предприняли попытку оценить уровень внеклеточных везикул в эндотелиальной и тромбоцитарной мембранах в когорте пациентов с SARS-CoV-2, госпитализированных в отделение интенсивной терапии с COVID-19-ассоциированными тромбоэмболическими событиями и без них. Сравнение уровней общего количества аннексин-V-позитивных внеклеточных везикул у пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести SARS-CoV-2-инфекции и здоровых лиц показало их значительное увеличение у пациентов с тяжелой

инфекцией. По мнению авторов, их размеры могут рассматриваться как биомаркеры SARS-CoV-2-ассоциированных тромбоэмболических событий [9].

Yang Y. с соавторами (2021) сопоставляли возрастные особенности апоптотического ответа Т-клеток на воздействие объединенной плазмы COVID-19. Апоптоз митохондрий периферических Т-клеток был выявлен только в образцах взрослых пациентов с COVID-19. Повышенное содержание фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6 в плазме COVID-19 индуцировало апоптоз митохондрий и вызывало повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты за счет повышения уровня реактивных форм кислорода в Т-клетках. У детей аналогичные изменения не выявлялись [10].

Patil P. с соавторами (2021) проанализировали и доказали важность роли маркера апоптоза ANXA2 в патогенезе SARS-CoV-2 и постинфекционных осложнениях, а также непосредственное участие ANXA2 в прикреплении, интернализации и репликации SARS-CoV-2 [11].

Taghiloo S. с соавторами (2021) выявили увеличение апоптоза мононуклеарных клеток больных COVID-19, которое было более выражено в тяжелых клинических случаях. Частота иммунных клеток, по мнению авторов, является важным показателем для прогнозирования тяжести и прогноза больных COVID-19. Полученные результаты могут способствовать объяснению иммунопатогенеза инфекции,

вызванной SARS-CoV-2, созданию новых биомаркеров и терапевтических стратегий [12].

Заключение.

Таким образом, у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, при поступлении стационар уровень ANXA5 статистически значимо превосходил аналогичный показатель в группе соматически здоровых лиц. Гипераннексинемия отмечалась у 76,7% пациентов. Шансы выявить гипераннексинемия у лиц с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, был в 2,4 раза выше, чем в группе соматически здоровых лиц (ОШ 2,43, 95% ДИ 1,75-3,37). За время лечения уровень ANXA5 статистически значимо снижался, однако и при выписке гипераннексинемия определялась у подавляющего большинства пациентов. Частота выявления гипераннексинемии на всем протяжении госпитализации была выше у пациентов с большим объемом поражения легочной ткани. Это свидетельствует об интенсификации апоптотических процессов у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, и нацеливает на изучение прогностической роли ANXA5 в течении и исходах коронавирусной инфекции.

***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. Дворецкий Л.И., Комарова И.С., Мухина Н.В., [и др.]. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных пожилого и старческого возраста // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, вып. 3. – С.335-341. [Dvoreckij LI, Komarova IS, Muhina NV, SHerkasova NA, Dyatlov NV. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19) u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [A new coronavirus infection (COVID-19) in elderly and elderly patients]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2022; 17 (3): 335-341. (In Russ.)]. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17082
2. Чичкова В.В., Шаповалова М.А., Чичкова М.А., Анциферов М.Б. Организация амбулаторной помощи пациентам с сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19 с применением телемедицинских технологий // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 334-342. [Chichkova VV, SHapovalova MA, CHichkova MA, Anciferov MB. Organizaciya ambulatornoj pomoshchi pacientam s saharnym diabetom v usloviyah pandemii COVID-19 s primeneniem telemeditsinskih tekhnologij [Organization of outpatient care for patients with diabetes mellitus in COVID-19 pandemic conditions using telemedicine technologies]. Saharnyj diabet [Diabetes mellitus]. 2023; 26 (4): 334-342. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM13019
3. Осипова О.А., Шепель Р.Н., Каруцкая О.А., [и др.]. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19 // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, № 3. – С.231-244. [Osipova OA, SHepel' RN, Karuckaya OA, Komisov AA, Demko VV, Belousova ON, SHupaha MV. Rol' cirkuliruyushchih biomarkerov u pacientov, perenesshih COVID-19 [The role of circulating biomarkers in COVID-19 patients] Aktual'nye problemy mediciny [Topical problems of medicine]. 2023; 46 (3): 231-244. (In Russ.)]. DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244
4. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. Cell biology international. 2019; 43 (6): 582-592.
5. Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В. Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм развития осложнений // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С.37-44. [Kokaeva IO, ZHernakova YUV, Blinova NV. Endotelial'naya disfunkciya u bol'nyh COVID-19 – klyuchевой mekhanizm razvitiya oslozhnenij [Endothelial dysfunction in COVID-19 patients: a key mechanism for the development of complications]. Sistemnye gipertenzii [Systemic hypertension]. 2022; 19 (4): 37-44. (In Russ.)]. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-4-37-44
6. Kupcho K, Shultz J, Hurst R, et al. A real-time, bioluminescent annexin V assay for the assessment of apoptosis. Apoptosis. 2019; 24 (1): 184-197.
7. Head T, Dau P, Duffort St. An enhanced bioluminescence-based Annexin V probe for apoptosis detection in vitro and in vivo. Cell Death & Disease. 2017; 8 (3): 1565-1572.
8. Cizmecioglu A, Akay Cizmecioglu H, Goktepe MH, et al. Apoptosis-induced T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity. J Med Virol. 2021; 93 (5): 2867-2874. DOI: 10.1002/jmv.26742
9. Jacob V, Lambour A, Swinyard B, et al. Annexin-V positive extracellular vesicles level is increased in severe COVID-19 disease. Front Med (Lausanne). 2023; 10: 1186122. DOI: 10.3389/fmed.2023.1186122
10. Yang Y, Kuang L, Li L, et al. Distinct Mitochondria-Mediated T-Cell Apoptosis Responses in Children and Adults With Coronavirus Disease 2019. J Infect Dis. 2021; 224 (8): 1333-1344. DOI: 10.1093/infdis/jiab400
11. Patil P, Shetty P. Molecular Insights on the Possible Role of Annexin A2 in COVID-19 Pathogenesis and Post-Infection Complications. Int J Mol Sci. 2021; 22 (20): 11028. DOI: 10.3390/ijms222011028
12. Taghiloo S, Aliyali M, Abedi S, et al. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics. J Med Virol. 2021; 93 (3): 1589-1598. DOI: 10.1002/jmv.26505

ВЕРОЯТНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С УЧЕТОМ СТАЖА КУРЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВА ВЫКУРИВАЕМЫХ СИГАРЕТ

ЛОТКОВ ВЯЧЕСЛАВ СЕМЕНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3995-6988, докт. мед. наук, профессор кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева В.В., ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская 89. E-mail: v.s.lotkov@gmail.com
ДЗЮБАЙЛО АННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6908-4829, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и гемотрансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская 89. E-mail: adzyubajlo@yandex.ru

Реферат. Введение. В публикации представлены итоги оценки вероятности развития никотиновой зависимости с учетом стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки женщинами фертильного возраста. **Цель исследования** – установить прогностическую вероятность формирования степени никотиновой зависимости у курильщиц с учетом стажа курения и количества выкуриваемых сигарет. **Материал и методы.** В проспективное исследование включены 107 курящих пациенток с хронической обструктивной болезнью легких с разной степенью никотиновой зависимости. Пациенток разделили на 2 группы с учетом наличия пассивного курения: 53 курящих пациентки с наличием пассивного курения и 54 курящих пациентки без пассивного курения. Группу контроля составили 42 некурящие женщины, не имеющие хронических заболеваний. Диагноз хроническая обструктивная болезнь поставлен на основании клинических рекомендаций Российского респираторного общества (2021). Достоверность результатов оценивалась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Перед применением всех методов статистического исследования проверялось, подчиняется ли выборка Гауссовскому (нормальному) закону распределения. Закон распределения определялся при помощи критериев нормальности Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса, одновыборочного теста нормальности W Шапиро-Уилко. Нелинейные связи бинарных признаков с количественными или качественными признаками оценивались при помощи логистической регрессии. Логистический регрессионный анализ позволил создать статистическую модель для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным. **Результаты и их обсуждение.** При средней активности курения 14 сигарет в сутки никотиновая зависимость в первой группе (сочетание активного и пассивного курения) начинала формироваться при стаже курения 12 лет, достигая максимальной вероятности в 15 лет. Во второй группе никотиновая зависимость появлялась и достигала максимума (100%) на четыре года позднее по сравнению с первой группой. При увеличении количества сигарет до 16 в сутки прослеживалась идентичная закономерность, на фоне более раннего развития никотиновой зависимости. **Вывод.** Пассивное курение, в дополнение к активному, увеличивает никотиновую нагрузку с формированием более выраженных предпосылок для патогенетических процессов развития хронической обструктивной болезни легких. **Ключевые слова:** никотиновая зависимость, курение, хроническая обструктивная болезнь легких. **Для ссылки:** Лотков В.С., Дзюбайло А.В. Вероятность формирования никотиновой зависимости у курящих пациенток с хронической обструктивной болезнью легких с учетом стажа курения и количества выкуриваемых сигарет // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.58–63. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).58-63.

PROBABILITY OF NICOTINE ADDICTION DEVELOPMENT IN SMOKING FEMALE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, DEPENDING ON SMOKING HISTORY AND THE NUMBER OF CIGARETTES SMOKED

LOTKOV VYACHESLAV S., ORCID ID: 0000-0002-3995-6988, Dr. sc. med., Professor, Department of Occupational Medicine and Clinical Pharmacology named after Prof. V. V. Kosarev, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: v.s.lotkov@gmail.com
DZYUBAILO ANNA V., ORCID ID: 0000-0001-6908-4829, Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Outpatient Therapy and Blood Transfusion Medicine, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: adzyubajlo@yandex.ru

Abstract. Introduction. This paper presents the results of assessing the likelihood of developing nicotine addiction, depending on smoking history and on the number of cigarettes smoked per day by women of fertile age. **The aim** is to establish the prognostic probability of nicotine addiction development in smokers, depending on smoking history and on the number of cigarettes smoked. **Materials and Methods.** The prospective study included 107 smoking female patients with chronic obstructive pulmonary disease and nicotine addiction of different stages (hereinafter referred to as nicotine addiction). The patients were divided into 2 groups, depending on their secondhand smoke: 53 smoking patients with and 54 smoking patients without secondhand smoke. The observational group consisted of 42 non-smoking women without any chronic diseases. Chronic obstructive pulmonary disease was diagnosed based on the clinical recommendations

of the Russian Respiratory Society (2021). Reliability of the outcomes was assessed using the methods of parametric and nonparametric statistics. Prior to the application of all statistical research methods, we checked whether our sampling complied with the Gaussian (normal) distribution law. The distribution law was described using the Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors normality criteria, and a single-sample Shapiro-Wilco normality test. Nonlinear links of binary features with quantitative or qualitative features were evaluated using logistic regression. Logistic regression analysis made it possible to create a statistical model for predicting the probability of an event based on available data. **Results and Discussion.** With an average smoking activity of 14 cigarettes per day, the onset of nicotine addiction in the first group (a combination of active and secondhand smoke) began with the smoking experience of 12 years, reaching the maximum probability with the experience of 15 years. In the second group, nicotine addiction appeared and reached its maximum (100 %) four years later than in the first group. With an increase in the number of cigarettes up to 16 per day, an identical pattern was observed within the course of earlier nicotine addiction. **Conclusions.** Secondhand smoke, in addition to active smoking, increases the nicotine load with the development of more pronounced prerequisites for the pathogenetic processes of chronic obstructive pulmonary disease development.

Keywords: nicotine addiction, smoking, chronic obstructive pulmonary disease.

For reference: Lotkov VS, Dzyubailo AV. Probability of nicotine addiction development in smoking female patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on smoking history and the number of cigarettes smoked. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(2): 58-63. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).58-63.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (далее – ХОБЛ) представляет собой хроническое медленно прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся периодическими обострениями, вызванными воздействием различных факторов экологической агрессии [1-3].

ХОБЛ является одним из самых распространенных заболеваний в мире, оказывающих значительное влияние на здоровье населения и негативно отражающее на показателе смертности [4, 5]. Важно отметить, что в отличие от многих других заболеваний, эпидемиологические показатели ХОБЛ продолжают увеличиваться [6, 7]. Возникновение обострений связано с разнообразными факторами экологической агрессии, такими как курение, профессиональные вредности, загрязнение воздуха [8, 9]. Немаловажным фактором употребления табака является пассивное курение или воздействие «бюккового дыма» в семьях. В отличие от большинства других заболеваний, ХОБЛ продолжает демонстрировать рост эпидемиологических показателей, что подчеркивает необходимость более эффективных стратегий управления заболеванием и предотвращения смертности [10-12].

ХОБЛ – одна из главных причин смертности в мировом масштабе, поэтому разработка эффективных мер по контролю и лечению является важной задачей в области общественного здравоохранения [13]. В свете вышеизложенного, борьба с ХОБЛ требует комплексного подхода, включающего профилактику, образ жизни, медикаментозное лечение и управление факторами окружающей среды [14, 15].

Исследования показывают, что существуют различия в распространенности ХОБЛ между полами [16-18]. Эти различия могут быть связаны с биологическими, гормональными и социокультурными факторами [19, 20]. Рядом исследований установлены различия в распространенности ХОБЛ, обусловленные биологическими, гормональными и социокультурными факторами [21]. По-видимому, персонализированная профилактика и лечение, учитывающее половые различия, создают более эффективные стратегии управления ХОБЛ [22].

Цель – установить прогностическую вероятность формирования степени никотиновой зависимости

у курильщиц с учетом стажа курения и количества выкуриваемых сигарет.

Материал и методы. Работа выполнена в Самарской городской больнице №8, на базе поликлиники. В исследование вошли 107 курящих женщин с различным стажем курения: 53 пациентки активные курильщицы, подвергающиеся пассивному курению в быту (первая группа), 54 пациентки активные курильщицы без пассивного курения (вторая группа). От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Группу контроля составили 42 некурящих здоровых женщины. Всем пациентам исходно, до момента рандомизации, выполнена оценка демографических данных: возраст, вес, рост, индекс массы тела, стаж курения, количество выкуриваемых сигарет, а также спирометрия. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Рандомизацию групп по исходным количественным показателям осуществляли с помощью непарного t-теста и критерия Манна-Уитни. Нелинейные связи бинарных признаков с количественными и/или качественными признаками оценивались при помощи логистической регрессии. Логистический регрессионный анализ позволил создать статистическую модель для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным.

Результаты и их обсуждение. Для расчета вероятностей прогнозирования формирования никотиновой зависимости (далее – НЗ) различной степени в зависимости от стажа курения в первой и второй группах пациентов применялись линейные и нелинейные методы регрессионного анализа. В итоге наиболее адекватными оказались логит-регрессионные модели взаимосвязи никотиновой зависимости со стажем курения и количеством выкуриваемых сигарет в сутки.

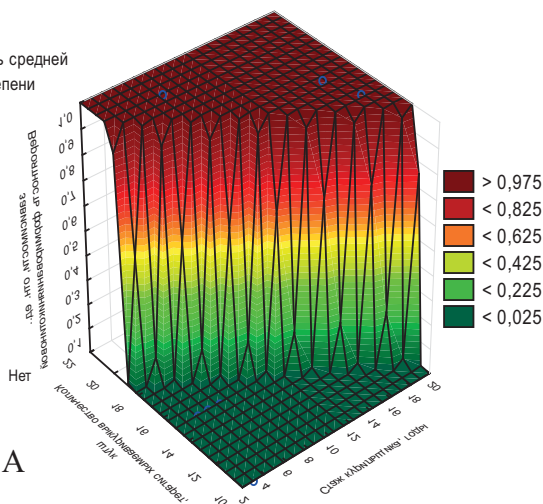
На рисунке 1 представлены трёхмерные логит-регрессионные модели взаимосвязи развития НЗ детерминированной двумя переменными: «стаж курильщика» и «количество выкуриваемых сигарет в сутки», в обеих группах пациенток.

Эти взаимосвязи статистически значимо ($\chi^2=10,6$, $сс=2$, $p=0,005$ в первой группе и $\chi^2=7,08$, $сс=2$, $p=0,029$ во второй группе) описываются следующими уравнениями:

$$z = \exp(-218,5 + (4,88) \cdot x + (10,8) \cdot y) / (1 + \exp(-218,5 + (4,88) \cdot x + (10,8) \cdot y))$$

$$\chi^2 = 10,6, \text{ cc} = 2, \text{ p} = 0,005$$

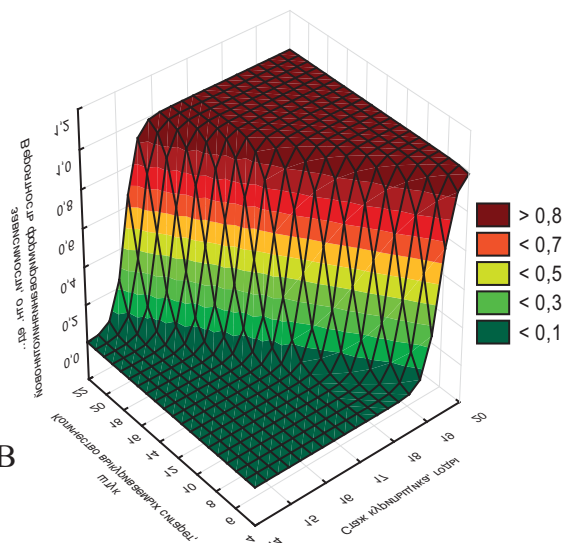
Тяжесть средней степени



A

$$z = \exp(-114,8 + (5,69) \cdot x + (1,30) \cdot y) / (1 + \exp(-114,8 + (5,69) \cdot x + (1,30) \cdot y))$$

$$\chi^2 = 7,05, \text{ cc} = 2, \text{ p} = 0,029$$



B

Рис. 1. Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациенток первой (на рисунке А) и второй (на рисунке В) групп в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки
Fig. 1. Probabilities of nicotine addiction development in patients from the first (in Figure A) and second (in Figure B) groups, depending on smoking history and the number of cigarettes smoked per day

Для первой группы:

$$P^{НЗ} = \frac{e^{-218,5 + 4,88 \times СК + 10,8 \times КС}}{1 + e^{-218,5 + 4,88 \times СК + 10,8 \times КС}}$$

Для второй группы:

$$P^{НЗ} = \frac{e^{-114,8 + 5,69 \times СК + 1,30 \times КС}}{1 + e^{-114,8 + 5,69 \times СК + 1,30 \times КС}}$$

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

Визуальный анализ представленных графиков достаточно затруднителен, поэтому было принято решение провести данный анализ с применением двухмерных моделей.

Для этого по вышеприведенным формулам рассчитывались вероятности НЗ по трём параметрам: среднеарифметическому значению, верхнему и нижнему квартилям. На рисунке 2 представлен график сравнения динамик вероятностей формирования никотиновой зависимости при средних величинах выкуривания сигарет в сутки (14 штук) в различные периоды пристрастия к постоянному курению в обеих группах пациенток.

Как следует из представленных данных, при стаже курения в 13 лет в первой группе появляется незначительная вероятность (2%) появления НЗ. Затем эта вероятность резко увеличивается, достигая 100% в течение последующих двух лет.

Во второй группе НЗ начинает проявляться значительно позднее — по истечении 16 лет. И также,

как в первой группе, в течение последующих двух лет достигала 100%.

Таким образом, при средней активности курения (14 сигарет в сутки) никотиновая зависимость в первой группе (сочетание активного и пассивного курения) начинает проявляться при стаже курения в 12 лет, достигая максимальной вероятности при стаже 15 лет. Во второй группе никотиновая зависимость появляется и достигает максимума (100%) позднее на четыре года по сравнению с таковой в первой группе, что соответствует опубликованным ранее данным [21].

Аналогичные закономерности наблюдались при выкуривании 16 сигарет в день (нижний квартиль) (рис. 3-В).

Отличием явилось более быстрое развитие НЗ в первой группе (при стаже 9 лет — 14%) с последующим 100% формированием НЗ течение последующих двух лет.

Во второй группе никотиновая зависимость достигается спустя 7 лет по сравнению с первой группой (5%), достигая максимума, как и в случае средних значений выкуривания сигарет в сутки при стаже курения 18 лет.

Таким образом, при увеличении количества выкуриваемых сигарет до уровня нижнего квартиля (16 сигарет в сутки) абсолютная НЗ в первой группе достигается на 5 лет раньше, чем при среднем уровне (14 сигарет в сутки).

Во второй группе динамика никотиновой зависимости была сопоставимой с таковой при среднем уровне суточной активности курения. При активности курения на уровне верхнего квартиля (10 сигарет в сутки) наблюдалась совершенно иная ситуация (рис. 3-А). Вопреки ожидаемому, в первой группе НЗ на протяжении всего изучаемого отрезка

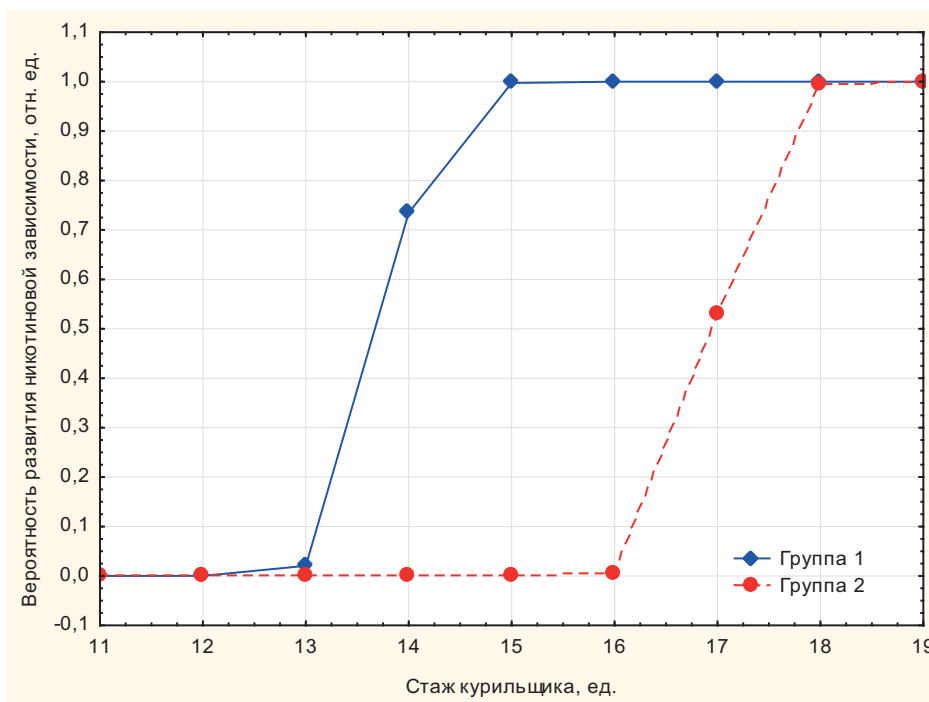


Рис.2. Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациенток первой и второй групп с активностью курения 14 сигарет в сутки (среднее арифметическое значение) в зависимости от стажа курения
 Fig. 2. Probabilities of nicotine addiction development in patients from the first and second groups, smoking 14 (arithmetic mean) cigarettes per day, depending on smoking history

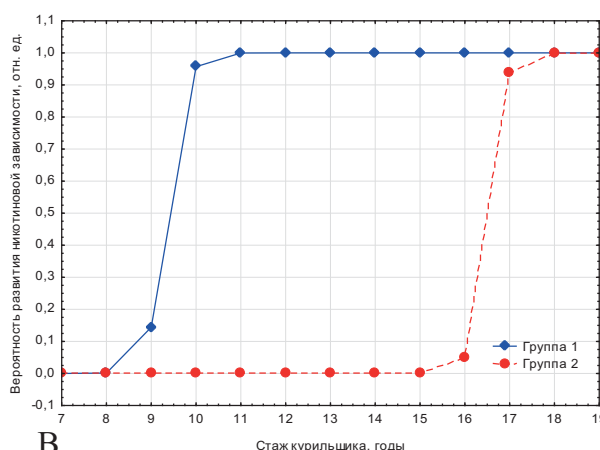
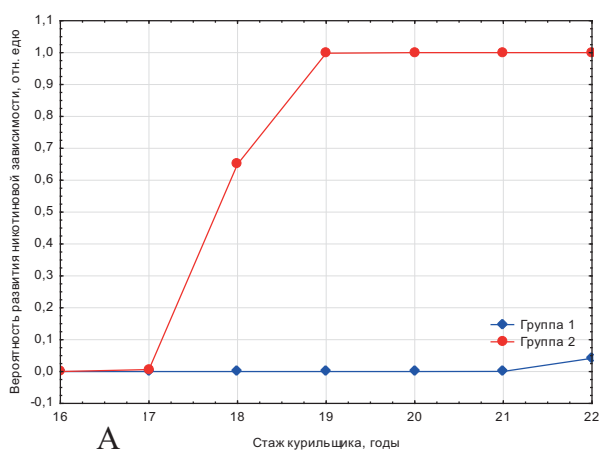


Рис.3. Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациенток первой и второй групп с активностью курения 10 сигарет в сутки (верхний квартиль, рисунок А) и 16 сигарет в сутки (нижний квартиль, рисунок В) в зависимости от стажа курения
 Fig. 3. Probabilities of nicotine addiction development in patients from the first and second groups smoking 10 cigarettes per day (upper quartile, Figure A) and 16 cigarettes per day (lower quartile, Figure B), depending on smoking history

времени, практически не наступала. Лишь при стаже курильщика 22 года вероятность никотиновой зависимости составила 4%, что подтверждается в опубликованных данных ранее [22]. Во второй группе НЗ с вероятностью 65% возникала при стаже 18 лет, достигая 100% вероятности спустя два года при стаже курения 20 лет.

Выводы. В проведенном исследовании подтверждается вклад не только активного курения в формировании никотиновой зависимости, как предиктора формирования ХОБЛ у курильщиков, но и пассивного курения, как основных факторах

развития бронхолегочной патологии. При средней активности курения 14 сигарет в сутки НЗ в первой группе (сочетание активного и пассивного курения) начинала формироваться при стаже курения 12 лет, достигая максимальной вероятности в 15 лет. Во второй группе НЗ появлялась и достигала максимума (100%) на четыре года позднее по сравнению с первой группой. При увеличении количества сигарет до 16 в сутки прослеживалась идентичная закономерность, на фоне более раннего развития НЗ. Активная работа по борьбе с табакокурением, особенно среди населения молодого возраста,

внедрение программ по борьбе с табачной зависимостью на амбулаторном этапе, включая женские консультации, значительно уменьшат риск развития ХОБЛ. Разработка и внедрение программ по борьбе с никотиновой зависимостью на амбулаторном этапе, включая женские консультации, значительно уменьшат риск развития ХОБЛ.

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. Чучалин АГ. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С.15–54. [Chuchalin AG. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo. Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkix [The Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2014; 3: 15–54. (In Russ.)].
2. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 693–718. (<http://www.goldcopd.com>). DOI: 10.1164/rccm.200811–1757ST
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2018. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015. <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.163.5.2101039>
5. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». – Москва: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2018. – 76 с. [Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo [Russian Respiratory Society]. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii «Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh» [Federal clinical guidelines “Chronic obstructive pulmonary disease”]. Moskva: Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation]. 2018; 76 p. (In Russ.)]. https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf?ysclid=ltg98sbfh7484687721
6. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest. 2011; 139: 752–763. (<http://www.goldcopd.com>). DOI: 10.1378/chest.10–1253.
7. Агеева О.Н., Юшманова Е.В., Ким А.О. Исследования наличия связи курения и ХОБЛ // Инновации. Наука. Образование. – 2020. – №19. – С.710–715. [Ageeva ON, Yushmanova EV, Kim AO. Issledovaniya nalichiya svyazi kureniya i HOBL [Studies on the link between smoking and COPD]. Innovacii; Nauka; Obrazovanie [Innovation; Science; Education]. 2020; 19: 710–715. (In Russ.)].
8. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких — от истоков к современности (исторический обзор литературы) // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, №2. – С.42–49. [Vizel AA, Vizel IYu. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkix — ot istokov k sovremennosti (istoricheskii obzor literatury) // Tuberkulez i bolezni legkix. – 2019. – T. 97, №2. – S.42–49. [Vizel AA, Vizel IYu. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkix — ot istokov k sovremennosti (istoricheskii obzor literatury) [Chronic obstructive pulmonary disease — from the origins to the present (historical review of literature)]. Tuberkulez i bolezni legkix [Tuberculosis and lung diseases]. 2019; 97 (2): 42–49. (In Russ.)]. DOI 10.21292/2075–1230–2019–97–2–42–49
9. Максимов Д.М., Глуховская С.В., Андриянова О.В. Региональная программа «Медицина без табака» — предварительные результаты // Здравоохранение Российской Федерации. – 2015, №3. – С.43–46. [Maksimov DM, Gluhovskaya SV, Andriyanova OV. Regional'naya programma «Medicina bez tabaka» — predvaritel'ny'e rezul'taty [Regional program «Tobacco free medicine» — preliminary results]. Zdravookhranenie Rossijskoj Federacii. [Healthcare of the Russian Federation]. 2015; 3: 43–46. (In Russ.)].
10. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Полякова О.А. [и др.]. Влияние курения на заболевания терапевтического профиля. Управление рисками. Учебное пособие. – Москва: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – 123 с. [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Polyakova OA, et al. Vliyanie kureniya na zabolevaniya terapevticheskogo profilya. Upravlenie riskami. Uchebnoe posobie [The effect of smoking on therapeutic diseases; Risk management; A study guide]. Moskva: FGBOU DPO RMANPO Minzdrava Rossii [Moscow: Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health]. 2022; 123 p. (In Russ.)].
11. WHO Regional Office for Europe. European Tobacco Control Status Report 2013: Death from tobacco. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2013; 50 p. <https://www.drugsandalcohol.ie/21023/1/European-Tobacco-Control-Status-Report-2013-Eng.pdf>
12. Илькович М.М., Кузубова Н.А., Киселева Е.А. Борьба с табакокурением, как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С.37–39. [Ilkovich MM, Kuzubova NA, Kiseleva EA. Bor'ba s tabakokureniem, kak osnova profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkix [Tobacco control as a basis for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2010; 2: 37–39. (In Russ.)].
13. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2011; 139: 764–774.
14. World Health Organization. Tobacco fact sheet № 339. Geneva: World Health Organization. 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>
15. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Родионова О.В. [и др.]. Табакокурение и функциональное состояние респираторной системы у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 6, вып.90. – С.75–78. [Antonov VN, Ignatova GL, Rodionova OV, et al. Tabakokurenije i funkcional'noe sostoyaniye respiratornoy sistemy u bol'ny'x s khronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkix [Smoking and the functional state of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie [Siberian Medical Review]. 2014; 6 (90): 75–78. (In Russ.)].
16. Ануварбекова А.А., Уланбекова Т.У. Никотиновая зависимость и факторы, мотивирующие и поддерживающие ее // Международный журнал прикладных

- и фундаментальных исследований. – 2017. – №12, вып.2. – С.257–260. [Anuvarbekova AA, Ulanbekova TU. Nikotinovaya zavisimost' i faktory, motiviruyushhie i podderzhivayushhie ee [Nicotine addiction and factors motivating and supporting it]. Mezhdunarodny'j zhurnal prikladny'x i fundamental'ny'x issledovanij [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2017; 12(2): 257–260. (In Russ.)].
17. Амиров Н.Б., Андреева Т.И. Табачная эпидемия: фармакологические возможности борьбы // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т.4, вып.3. – С.28–33. [Amirov NB, Andreeva TI. Tabachnaya epidemiya: farmakologicheskie vozmozhnosti bor'by [Tobacco epidemic: pharmacological possibilities of control]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2011; 4(3): 28–33 (In Russ.)].
18. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Табакокурение и репродуктивная функция женщин // Российский медицинский журнал «Мать и Дитя». – 2013. – № 1. – С.12–20. [Saharova GM, Antonov NS. Tabakokurenje i reproduktivnaya funkciya zhenshhin. [Tobacco smoking and the reproductive function of women]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal «Mat' i Ditya» [Russian medical journal "Mother and Child"]. 2013; 1: 12–20. (In Russ.)].
19. Дикке Г.Б. Курение табака среди женщин и стратегия успешного отказа от табакокурения во время беременности // Фарматека. – 2014. – № 5. – С.76–79. [Dikke GB. Kurenje tabaka sredi zhenshhin i strategiya uspeshnogo otkaza ot tabakokurenija vo vremya beremennosti [Tobacco smoking among women and the strategy to successfully quit smoking during pregnancy]. Farmateka [Pharmateca]. 2014; 5: 76–79. (In Russ.)].
20. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин // Пульмонология. – 2010. – №1.– С.111–118. [Cvetkova OA, Mustafina MH. Xronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkix u zhenshhin [Chronic obstructive pulmonary disease in women]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2010; 1: 111–118. (In Russ.)]. DOI:10.18093/0869–0189–2010–1–111–118
21. Лотков В.С., Дзюбайло А.В. Прогнозирование вероятности развития ХОБЛ в зависимости от стажа курения женщин фертильного возраста // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 2. – С.34–38. [Lotkov VS, Dzyubailo AV. Prognozirovaniye veroyatnosti razvitiya HOBL v zavisimosti ot stazha kurenija zhenshhin fertil'nogo vozrasta [Predicting the likelihood of COPD development depending on the smoking experience of women of fertile age]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2023; 16 (2): 34–38. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).34–38
22. Дзюбайло АВ, Лотков ВС. Никотиновая зависимость и гормональный дисбаланс у беременных курильщиц с разной степенью тяжести ХОБЛ // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16., вып.2. – С.18–22. [Dzyubailo AV, Lotkov VS. Nikotinovaya zavisimost' i gormonal'ny'j disbalans u beremenny'x kuril'shhicz s raznoj stepen'yu tyazhesti HOBL [Nicotine dependence and hormonal imbalance in pregnant smokers with varying degrees of COPD severity]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2023; 16 (2): 18–22. (In Russ.)]. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(2).18–22

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ТИПА ЛИЧНОСТИ Д

МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru

ГАЛЮТДИНОВА ВЕЛЕНА РАМИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; ассистент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: velen.galyautdinova1704@gmail.com

КАМАЛТДИНОВА ГУЛЬНАРА ЯДГАРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: kgj69@mail.ru

САМИГУЛЛИНА ЛИАНА ИСКАНДАРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: liana_sam@inbox.ru

Реферат. Введение. Тип личности Д или дистресс-личность, представляющая собой сочетание негативной аффективности и социального торможения, а также плохое качество жизни считаются предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Однако недостаточно данных о роли личности типа Д как детерминанте качества жизни у пациентов с инфарктом миокарда. **Цель исследования** – оценить качество жизни больных, перенесших Q-позитивный инфаркт миокарда, и его связь с типом личности Д. **Материал и методы.** Обследовано 158 больных, средний возраст 58,2±2,5 года, поступивших в стационар по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Диагноз инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST устанавливался согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, 2020 г. Пациентам анализируемых групп проведено определение общеклинических параметров, психологическое тестирование с применением оценочных шкал тревоги и депрессии, опросников DS-14 и SF-36. Выделены в группе пациентов с инфарктом миокарда лица с наличием типа личности Д и без нее. **Результаты и обсуждение.** Тип личности Д выявлен у 29,1% пациентов с острым инфарктом миокарда. В этой группе отмечается неблагоприятный психологический профиль: выше уровень негативной возбудимости, социального подавления, депрессии, личностной и ситуативной тревожности, чем в группе без типа личности Д. У больных инфарктом миокарда с типом личности Д определено более низкое качество жизни, снижение интегральных показателей физического и психологического компонентов. **Заключение.** Выявлено неблагоприятное влияние типа личности Д на качество жизни у пациентов с инфарктом миокарда. Программы кардиореабилитации должны включать вмешательства, направленные на уменьшение черт личности типа Д, особенно социальной подавленности.

Ключевые слова: личность типа Д, качество жизни, инфаркт миокарда.

Для ссылки: Муталова Э.Г., Галютдинова В.Р., Камалтдинова Г.Я. [и др.]. Качество жизни у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия типа личности Д // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.64-70. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).64-70.

LIFE QUALITY OF MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS ACCORDING TO THE PRESENCE OF TYPE D PERSONALITY

MUTALOVA ELVIRA G., ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: emutalova@mail.ru

GALYAUDINOVA VELENA R., ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; Assistant Professor, Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: velen.galyautdinova1704@gmail.com

KAMALTDINOVA GULNARA J., ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; Cand. sc. med., associate professor of the Department of advanced internal medicine № 1, Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, tel. 8-347-272-41-73, e-mail: E-mail: kgj69@mail.ru

SAMIGULLINA LIANA I., ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Advanced Internal Medicine No. 1, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: liana_sam@inbox.ru

Abstract. Introduction. Type D personality, or distress personality, i. e., a combination of negative affectivity and social inhibition, as well as poor life quality, are considered the predictors of cardiovascular morbidity and mortality. However, there is insufficient data on the role of Type D personality as a determinant of life quality in myocardial infarction patients. **Aim** is to assess the Q-positive myocardial infarction patients' life quality and its association with Type D personality. **Materials and Methods.** The study included 158 patients aged 58.2±2.5 years, who were admitted to the hospital for ST-segment elevation myocardial infarction. ST-segment elevation myocardial infarction was diagnosed in accordance with the Clinical Guidelines of the Russian Society of Cardiology, 2020. Пациентам анализируемых групп проведено определение общеклинических параметров, психологическое тестирование с применением оценочных шкал тревоги и депрессии, опросников DS-14 и SF-36. Patients of the groups studied were tested for general clinical parameters and psychological characteristics using anxiety and depression rating scales, DS-14 and SF-36 questionnaires. Individuals with and without Type D personality were identified in the group of myocardial infarction patients. **Results and Discussion.** Type D personality was detected in 29.1% of myocardial infarction

patients. In this group, an unfavorable psychological profile is noted: Their negative excitability, social suppression, depression, and personal/situational anxiety levels are higher than in the group without Type D personality. In patients with myocardial infarction and Type D personality, a lower quality of life and a decrease in the integral indicators of physical and psychologic components. **Conclusions.** Type D personality was proven to provide an adverse effect on the life quality in myocardial infarction patients. Cardiac rehabilitation programs should include interventions to reduce the Type D personality traits, especially social inhibition.

Keywords: Type D personality, life quality, myocardial infarction.

For reference: Mutalova EG, Galyautdinova VR, Kamaltdinova GY, Kamaltdinova GJ, Samigullina LI. Life quality of myocardial infarction patients according to the presence of Type D personality. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(2): 64-70. **DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(2).64-70.

Введение. Среди причин заболеваемости и смертности населения в большинстве развитых стран мир сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место [1]. Среди болезней системы кровообращения острый инфаркт миокарда (ИМ) является ведущей причиной преждевременной смертности, первичной инвалидности и роста расходов на стационарное лечение во всех странах мира, что обуславливает социально-экономическую значимость проблемы ОИМ [2].

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе отмечается повышенный интерес к оценке качества жизни (КЖ) больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, поскольку традиционные критерии оценки эффективности различных методов лечения уже не удовлетворяют исследователей и практических врачей [3, 4]. Оценка КЖ пациентов с ССЗ имеет решающее значение для эффективности оценки лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также определения потенциальных областей для улучшения результатов в отношении здоровья. В нескольких систематических обзорах представлены результаты вмешательств, которые могут улучшить КЖ больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсультом [5]. Например, изменение образа жизни на рабочем месте может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, а сестринское вмешательство по месту жительства может улучшить результаты лечения людей с ССЗ [6].

В корейском исследовании по изучению КЖ у пациентов в острой фазе ИМ было установлено, что пациенты, имевшие более высокий уровень образования и лучшее финансовое положение, имели лучшее КЖ. Диабет, инсульт в анамнезе, другие заболевания сердца и более высокий балл по шкале DASS 21 отрицательно ассоциировались с КЖ [7]. В исследовании Росок S et al. (2020) [8] у 52% пациентов были выявлены «некоторые» или «серьезные» проблемы по одному или нескольким параметрам здоровья. Факторами, связанными с более низким индексом КЖ, были: женский пол, пожилой возраст, ожирение, курение, более высокая частота сердечных сокращений, менее формальное образование, наличие сопутствующих заболеваний (стенокардия, инсульт), посещение отделения неотложной помощи в течение предыдущих 6 месяцев. Более низкий индексный балл был связан с более высоким риском смерти от всех причин со скорректированным коэффициентом 3,09 (95% ДИ от 2,20 до 4,31) и сердечно-сосудистых событий с коэффициентом 2,31 (95% ДИ от 1,76 до 3,03). Пациенты с более низким индексом при включении в исследование

имели почти в два раза больше госпитализаций за 2 года наблюдения.

Среди психологических факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) можно выделить 3 категории в зависимости от их продолжительности и временной близости с коронарными синдромами: (1) острые триггеры, включая психическое напряжение и вспышку гнева; (2) эпизодические факторы продолжительностью от нескольких недель до 2 лет, среди которых депрессия, тревожность и истощение; и (3) хронические факторы, такие как отрицательные черты личности и низкий социально-экономический статус. К хроническим психосоциальным факторам относят враждебность и тип личности Д (ТЛД). В свою очередь, тип личности Д (ТЛД) предрасполагает к более частому возникновению эпизодических проявлений дистресса, таких как депрессия и тревожность [9]. «Дистрессорный» тип личности характеризуется повышенной склонностью испытывать негативные эмоции в условиях стрессовых ситуаций («негативная возбудимость») и подавлением их проявлений в межличностных взаимодействиях («социальное подавление») [10].

С самых первых исследований по ТЛД было показано его неблагоприятное влияние на прогноз у больных ИБС, что объясняет привлечение к нему внимания исследователей. Поэтому данный тип личности занял свое место среди хронических психосоциальных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ [11]. Метаанализ 12 исследований выявил, что ТЛД повышает риск смертности у больных ИБС. У больных стабильной ИБС при проспективном наблюдении не менее 1 года ТЛД был ассоциирован с худшим прогнозом [12], при выполнении кардиохирургических операций наличие ТЛД ассоциировано с более длительными периодами мозговой дисфункции (делирий/кома) [13], у больных после коронарного шунтирования – с более частым развитием сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде [14]. В проведенных исследованиях показано, что наличие у больных ТЛД ассоциируется с более низким КЖ [15-17], тенденцией к развитию депрессивных реакций [18] и низкой приверженностью к лечению [19]. Поскольку наличие ТЛД выявляется раньше появления у пациента депрессии, то выявление данного типа личности выглядит перспективным в предотвращении развития психологического дистресса и, как следствие, улучшения прогноза при ССЗ. В настоящее время ТЛД включен в рекомендации Европейского общества кардиологов в число психологических факторов риска для скрининга у больных с наличием

ем ССЗ или при высоком риске его развития (для выявления возможных барьеров к изменению стиля жизни или к приверженности к лечению) – класс IIA, уровень В [20]. Относительно небольшое количество доступных исследований указывает на то, что ТЛД связан с КЖ как в норме, так и при болезни.

Цель исследования – оценить качество жизни больных, перенесших Q-позитивный ИМ и его связь с ТЛД.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе кардиологического отделения ГКБ №13 г. Уфы. В исследование было включено 158 больных, средний возраст $58,2 \pm 2,5$ года, поступивших в стационар по поводу ИМ с подъемом сегмента ST. В итоге оценки психологического статуса было сформировано 2 группы больных: 1 группа – пациенты с наличием ТЛД ($n=46$) и 2 группа – пациенты без ТЛД ($n=112$). Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливался согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, 2020 г. Критерии невключения: острые воспалительные, инфекционные, онкологические, иммунокомплексные и хронические заболевания в стадии обострения. Работа была выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрена локальным этическим комитетом, у всех пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

Из лабораторных показателей оценивались уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина и его фракций (липопротеиды низкой, очень низкой и высокой плотности) с последующим расчетом индекса атерогенности. Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой размеров, объемных показателей и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), ультразвуковое исследование (УЗИ) аорты, брахиоцефального и периферического артериального бассейнов. В сонных артериях оценивали толщину комплекса интима-медиа (КИМ).

Наличие типа личности Д оценивалось с помощью опросника DS-14 [11], который состоит из двух подшкал, содержащих по 7 вопросов, оценивающих негативную аффективность (NA) и социальное подавление (SI). Ответ на каждый вопрос оценивался 5 баллами (от 0 до 4). При значениях ≥ 10 баллов по каждой из подшкал диагностировалось наличие ТЛД. Для исследования показателей КЖ использован неспецифический опросник SF-36. Результаты оценивались в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывала на более высокий уровень КЖ. Шкалы сгруппированы в два интегральных показателя – физический компонент КЖ (Physical health – PH), включавший шкалы физического и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли и общего состояния здоровья, и психологический компонент КЖ (Mental Health – MH), в котором представлены шкалы психического здоровья, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, социального функционирования и жизненной активности. Определение уровня депрессии проводилось с помощью опрос-

ника «Шкала депрессии». Уровень ситуационной и личностной тревожности оценивали с помощью опросника Спилбергера-Ханина.

Больным ИМ проводилась стандартная терапия: низкомолекулярный гепарин (эноксапарин), дезагреганты (аспирин, клопидогрел), бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины, по показаниям – нитраты, диуретики, пролонгированные антагонисты кальция.

Обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft). Для сравнения количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовался *t*-критерий Стьюдента. При парном сравнении групп проводилось парное сравнение групп использовали непараметрический тест для проверки достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках – *U*-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Различия считались высоко значимыми при $p < 0,01$, значимыми – при $p < 0,05$. Анализ достоверности различий относительных величин выполнялся по критерию χ^2 . Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод ранговых корреляций Спирмена.

Результаты. Основные характеристики включенных в исследование больных представлены в *таблице 1*. В группе больных ОИМ с ТЛД возраст пациентов был ниже, чем у лиц без ТЛД, различия статистически достоверны ($p=0.0232$), количество работающих ($p=0.0015$) было выше, они имели более высокий индекс массы тела ($p=0.04653$) и значительно большую наследственную отягощенность по артериальной гипертензии (АГ) ($p=0.0143$). Количество лиц с повышенным артериальным давлением было статистически значимо выше в группе больных с ТЛД ($p=0.0005$).

Распространенность таких факторов риска, как уровни холестерина и физической активности, в группах была сопоставима. В группе с ТЛД по сравнению с пациентами без типа Д чаще встречались курильщики ($p=0.0181$), распространенность атеросклероза в группе больных с ТЛД была выше, чем у больных без типа Д. Значения эхокардиографических параметров также были связаны с наличием ТЛД у пациентов с ОИМ. Эти пациенты демонстрировали более низкие значения систолической функции (фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ ($46,82 \pm 3,6\%$ против $52,45 \pm 2,95\%$, $p=0,2283$), статистически значимые различия конечного диастолического размера полости левого желудочка – КДР ЛЖ ($5,4 \pm 0,19$ см и $5,9 \pm 0,15$ см, $p=0.0405$). Не было выявлено межгрупповых различий по значениям индекса атерогенности, уровню глюкозы и креатинина, толщине комплекса интима-медиа сонных артерий.

При оценке выраженности психологического дистресса можно отметить неблагоприятный психологический профиль у больных с типом личности Д. У них был выше уровень негативной возбудимости ($p=0.0019$), социального подавления ($p=0.0005$), депрессии ($p=0.0373$), личностной ($p=0.0029$) и ситуативной ($p=0.0029$) тревожности, чем в группе без типа личности Д (*таблица 2*).

Характеристика больных в зависимости от наличия или отсутствия типа личности Д

Characteristics of patients according to the presence/absence of Type D personality

Показатель	Без ТЛД (n=112)	С ТЛД (n=46)	P
Возраст	59,2±3,8	45,7±4,5	0.0232
Образование n (%)			0.000076
Среднее	48 (42,9)	5 (10,9)	
Средне-специальное или высшее	64 (57,1)	41 (89,1)	
Род занятий n (%)			0.0015
Работающие	47 (41,9)	39 (84,8)	
Неработающие	65 (58,1)	7 (15,2)	
Семейный статус n (%)			0.1897
Женатые	98 (87,5)	37 (80,4)	
История ССЗ n (%)	62 (55,4)	40 (87)	0.0001
Семейный анамнез АГ, n (%)	69 (61,6)	38 (82,6)	0.0143
Наличие АГ, n (%)	32 (28,6)	27 (58,7)	0.0005
Курение, (n,%)	65 (58,0)	36 (78,3)	0.0181
п/лет	13,2±11,5	16,8±25,2	0.8968
Потребление алкоголя, низкое/умеренное/высокое (%)	16,1/52,7/31,2	19,6/56,5/23,9	0,79 0,86
Обхват талии (см)	96,5±3,9	97,9±3,2	0.7818
Индекс массы тела, кг/м ²	22,4±1,4	26,1±1,2	0.04653
Общая физическая активность в неделю (ч/нед)	14,6±2,8	12,4±2,2	0.5376
Сахарный диабет 2 типа n (%)	35 (31,25)	14 (30,43)	0.5710
HbA1c (%)	5,8±0,6	6,2±0,9	0.7120
Глюкоза (ммоль/л)	6,0±1,2	6,4±1,6	0.8417
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±0,4	5,7±0,3	0.6897
Индекс атерогенности	3,4±0,2	3,5±0,1	0.6553
Креатинин, мкмоль/л	84,5±2,1	89,8±1,8	0.0793
Депрессивное расстройство, n (%)	43 (38,4)	35 (76,1)	0.00002
Комплекс интима-медиа, мм	1,23±0,14	1,26±0,17	0.8597
Фракция выброса левого желудочка, %	52,45±2,95	46,82±3,6	0.2283
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	5,4±0,19	5,9±0,15	0.0405

Таблица 2

Показатели психологического статуса у больных инфарктом миокарда с наличием или отсутствием типа личности Д

Table 2

Psychologic status indicators in myocardial infarction patients with/without Type D personality

Показатели (Me±Q)	С ТЛД (n=46)	Без ТЛД (n=112)	P
Негативная возбудимость, баллы	14,1±1,15	8,9±1,18	0.0019
Социальное подавление, баллы	14,6±1,25	8,2±1,29	0.0005
Уровень депрессии, баллы	63,4±4,2	51,5±3,8	0.0373
Уровень личностной тревожности, баллы	45,6±2,4	35,1±2,5	0.0029
Уровень ситуативной тревожности, баллы	49,2±2,6	37,5 ±2,7	0.0021

В таблице 3 представлены показатели КЖ в группах по подшкалам опросника SF-36. Больные с ТЛД имели более низкие показатели КЖ по всем подшкалам, нежели пациенты без ТЛД. Интегральный показатель физического компонента КЖ также был ниже в группе больных с ТЛД по сравнению с группой без ТЛД (46,8±5,1 и 68,1±4,7 баллов; $p=0.0025$). По психологическому компоненту здоровья различия были схожими - 38,2±5,3 и 65,3±5,1 баллов ($p=0.0003$).

При построении однофакторной логистической модели выявлена статистически значимая зависимость физического и психологического компонентов КЖ от наличия ТЛД (ОШ - 5,35; 95% ДИ - 3,11-8,59;

$p<0,01$ и ОШ - 2,15; 95% ДИ - 1,29-3,32; $p<0,01$, соответственно), так же установлена связь для уровня личностной тревожности и уровня депрессии (ОШ - 2,97; 95% ДИ - 2,41-3,49; $p<0,01$ и ОШ - 2,11; 95% ДИ - 1,55-2,68; $p<0,01$, соответственно). При проведении множественного логистического регрессионного анализа установлено выраженное влияние наличия ТЛД на вероятность снижения КЖ (для физического компонента риск возрастал в 5,36 раз, для психологического - в 2,2 раза). Также на физический компонент КЖ независимо влияли следующие показатели: уровень личностной тревожности ($p=0.0322$) и депрессии ($p=0.0412$), а также индекс атерогенности ($p=0.0407$), курение ($p=0.0019$), наличие АГ

Показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 у больных инфарктом миокарда с наличием или отсутствием типа личности Д

Table 3

Life quality indicators on the SF-36 questionnaire scales in myocardial infarction patients with/without Type D personality

Показатели	С ТЛД (n=46)	Без ТЛД (n=112)	p
1. Физическое функционирование (PF), баллы	54,8±3,7	69,2±3,9	0.0082
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), баллы	52,4±4,1	68,1±4,3	0.0091
3. Интенсивность боли (BP), баллы	52,8±3,5	67,2±3,2	0.0028
4. Общее состояние здоровья (GH), баллы	57,1±3,6	69,4±3,1	0.0105
5. Жизненная активность (VT), баллы	52,5±3,3	64,1±3,9	0.0246
6. Социальное функционирование (SF), баллы	53,6±2,9	63,2±3,5	0.0363
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), баллы	51,2±3,9	68,6±3,5	0.0011
8. Психическое здоровье (MH), баллы	49,7±3,1	63,1±3,6	0.0054
Физический компонент здоровья (PH), баллы	46,8±5,1	68,1±4,7	0.0025
Психологический компонент здоровья (MH), баллы	38,2±5,3	65,3±5,1	0.0003

($p=0.0008$) и семейный анамнез по ССЗ ($p=0.0076$). Независимое влияние на уровень психологического компонента оказывали уровень личностной тревожности ($p=0.0201$) и депрессии ($p=0.0315$).

Обсуждение. Результаты нашего исследования показывают, что уровень ТЛД был достаточно высоким у больных ИМ (29,1%). В российском многоцентровом исследовании КОМЕТА у амбулаторных больных с наличием артериальной гипертензии (АГ) (в т.ч. в сочетании с ИБС) показано, что частота ТЛД составила 37,6%. При этом ТЛД был более характерен для пациентов с сочетанием АГ и ИБС по сравнению с изолированной АГ (41,2% vs 35,8%, соответственно; $pp<0,01$) [20]. По частоте выявления ТЛД российские данные ближе к странам южной и восточной Европы, а также к азиатским странам [21]. Наши результаты согласуются с Pederson et al., которые также выявили более высокую распространенность ТЛД среди пациентов с сердечно-сосудевыми заболеваниями [22]. Регрессионный анализ также показал, что ТЛД негативно влияет на КЖ у кардиологических больных, и что компонент социального торможения в большей степени способствовал снижению КЖ по сравнению с негативной аффективностью [23]. Возможно, это можно объяснить характеристиками ТЛД. В исследовании Bouwens E. et al. (2019) выявлены ассоциации между компонентом NA ТЛД, депрессией и более низким КЖ у пациентов с заболеваниями сосудов [16]. Исследования, проведенные в Швеции, подтвердили снижение КЖ среди кардиологических пациентов с ТЛД. Кроме того, пациенты с ТЛД характеризовались повышенным уровнем тревожности и депрессии по сравнению с пациентами с низким уровнем негативной аффективности и социального торможения. У лиц с ТЛД также имелись другие жалобы, включающие более частую боль в груди и повышенное использование седативных средств [23].

В исследовании Dannemann S. et al. (2010) также было обнаружено, что ТЛД тесно связан с депрессивными симптомами [24]. Спорным вопросом является взаимосвязь между депрессией и

ТЛД, в частности, компонентами NA и SI. В нашем исследовании у пациентов с ТЛД также выявлен более высокий уровень депрессии, что согласуется с результатами других исследований. В исследовании Wang Y. et al. было доказано, что пациенты с ОИМ с депрессией и наличием ТЛД, подвержены более высокому риску неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [25]. Кроме того, у пациентов с персистирующей депрессией после начала ОКС были обнаружены более низкие показатели приверженности к отказу от курения, использованию лекарств, физическим упражнениям и проведению кардиологической реабилитации, чем те, у кого не было депрессии. Yamaguchi D. et al. (2020) подтвердили высокую распространенность депрессии у пациентов с ИБС с ТЛД, специфические вмешательства у пациентов с ИБС с ТЛД предлагаются в качестве потенциальных мишеней для улучшения навыков преодоления трудностей и предотвращения развития депрессии [26].

В исследовании Arrebola-Moreno M, et al. (2020) [27] изучены психологические факторы, связанные с поздним обращением за медицинской помощью при возникновении ОКС и развитием психологического дистресса после эпизода ОКС. В этом исследовании впервые показано, что ТЛД ассоциирован с поздним обращением за медицинской помощью у таких больных, что само по себе может негативно влиять на прогноз. Кроме того, позднее обращение за медицинской помощью дополнительно способствовало развитию психологического дистресса (депрессивного состояния) после эпизода ОКС. Оба этих фактора негативно влияют на прогноз больных ИБС, что вполне может объяснить развитие неблагоприятного прогноза у ТЛД [27].

Другие аспекты возможной взаимосвязи ТЛД и прогноза изучены в недавних исследованиях. Так, при мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии коронарных артерий было показано, что у пациентов без ИБС в анамнезе атеросклеротические бляшки были более распространены

при ТЛД, чем при его отсутствии (35% vs 23%; $p=0,03$). У больных ИБС ТЛД был ассоциирован с признаками нестабильной бляшки (более крупное липидное ядро, тонкокапсульная фиброатерома, надрыв фиброзной покрышки) [28]. У больных после чрескожного коронарного вмешательства развитие неоатеросклероза в стентах было ассоциировано с наличием типа личности Д [29].

Заключение. Таким образом, в группе больных ОИМ было выявлено 29,1% пациентов с типом личности Д. В этой группе отмечается неблагоприятный психологический профиль: выше уровень негативной возбудимости, социального подавления, депрессии, личностной и ситуативной тревожности, чем в группе без типа личности Д. У больных ОИМ с типом личности Д определено более низкое качество жизни, снижение интегральных показателей физического и психологического компонентов. Социальная заторможенность – характеристика личности типа Д, что определяет более низкую удовлетворенность жизнью. Программы кардиореабилитации должны включать вмешательства, направленные на уменьшение черт личности типа Д, особенно социальной подавленности.

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. Демографический ежегодник России. Статистический сборник // Росстат, 2021. – 256 с. [Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. Statisticheskij sbornik [Demographic Yearbook of Russia. Statistical collection]. Rosstat [Rosstat]. 2021; 256 p. (In Russ.)].
2. Хохлунов С.М., Дупляков Д.В., Павлова Т.В. [и др.]. Острый коронарный синдром. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: учебное пособие // Самара: Научно-технический центр, 2018. – 199 с. [Hohlunov SM, Duplyakov DV, Pavlova TV, et al. Ostryj koronarnyj sindrom. Infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST: uchebnoe posobie [Acute coronary syndrome. ST-segment elevation myocardial infarction: a tutorial]. Samara: Nauchno-tehnicheskij centr [Samara: Scientific and Technical Center]. 2018; 199 p. (In Russ.)].
3. Sygit K, Siedlecka-Pasierbiak K, Sygit M, et al. The Quality of Life of Seniors Hospitalized Due to Cardiovascular Diseases in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (10): 3721. DOI: 10.3390/ijerph17103721
4. Saqlain M, Riaz A, Ahmed A, et al. Predictors of Health-Related Quality-of-Life Status Among Elderly Patients With Cardiovascular Diseases. *Value Health Reg Issues*. 2021; 24: 130-140. DOI: 10.1016/j.vhri.2020.11.003
5. Tan BX, Nghiem S, Afoakwah C, et al. Global mapping of interventions to improve the quality of life of patients with cardiovascular diseases during 1990-2018. *Health Qual Life Outcomes*. 2020; 18 (1): 254. DOI: 10.1186/s12955-020-01507-9
6. Han E, Quek RYC, Tan SM, et al. The role of community-based nursing interventions in improving outcomes for individuals with cardiovascular disease: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2019; 100: 103415. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2019.103415
7. Kang K, Gholizadeh L, Han HR. Health-related Quality of Life and Its Predictors in Korean Patients with Myocardial Infarction in the Acute Phase. *Clin Nurs Res*. 2021; 30 (2): 161-170. DOI: 10.1177/1054773819894692
8. Pocock S, Brieger DB, Owen R, et al. Health-related quality of life 1-3 years post-myocardial infarction: its impact on prognosis. *Open Heart*. 2021; 8 (1): e001499. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001499
9. Al-Qezweny MN, Utens EM, Dulfer K, et al. The association between type D personality, and depression and anxiety ten years after PCI. *Neth Hear J*. 2016; 24 (9): 538-43. DOI: 10.1007/s12471-016-0860-4
10. Сумин А.Н. Поведенческий тип личности Д («дистрессорный») при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология. – 2010. – № 10. – С.66-73. [Sumin AN. Povedencheskij tip lichnosti D («distressornyj») pri serdechno-sosudistyh zabolevaniyah [Behavioral personality type D («distressor») in cardiovascular diseases]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2010; 10: 66-73. (In Russ.)].
11. Kupper N, Denollet J. Type D Personality as a Risk Factor in Coronary Heart Disease: a Review of Current Evidence. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20 (11): 104. DOI: 10.1007/s11886-018-1048-x
12. Leu HB, Yin WH, Tseng WK, et al. Impact of type D personality on clinical outcomes in Asian patients with stable coronary artery disease. *J Formos Med Assoc*. 2019; 118 (3): 721-9. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.021
13. Matsuishi Y, Shimojo N, Unoki T, et al. Type D personality is a predictor of prolonged acute brain dysfunction (delirium/coma) after cardiovascular surgery. *BMC Psychol*. 2019; 7 (1): 27. DOI: 10.1186/s40359-019-0303-2
14. Сумин А.Н., Райх О.И., Гайфулин Р.А., и др. Предрасположенность к психологическому дистрессу у больных после коронарного шунтирования: взаимосвязь с годовым прогнозом // Кардиология. – 2015. – № 55 (10). – С.76-82. [Sumin AN, Rajh OI, Gajfulin RA, et al. Predraspolozhennost' k psihologicheskomu distressu u bol'nyh posle koronarnogo shuntirovaniya: vzaimosvyaz' s godovym prognozom [Predisposition to Psychological Distress in Patients After Coronary Bypass Surgery: Relation to One Year Prognosis]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2015; 55 (10): 76-82. (In Russ.)].
15. Israelsson J, Thylén I, Strömberg A, et al. Factors associated with health-related quality of life among cardiac arrest survivors treated with an implantable cardioverter-defibrillator. *Resuscitation*. 2018; 132: 78-84. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.09.002
16. Bouwens E, van Lier F, Rouwet EV, et al. Type D Personality and Health-Related Quality of Life in Vascular Surgery Patients. *Int J Behav Med*. 2019; 26(4): 343-51. DOI: 10.1007/s12529-018-09762-3
17. Miller JL, Thylén I, Elayi SC, et al. Multi-morbidity burden, psychological distress, and quality of life in implantable cardioverter defibrillator recipients: Results from a nationwide study. *J Psychosom Res*. 2019; 120: 39-45. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.03.006
18. Beutel ME, Brähler E, Wiltink J, et al. New onset of depression in aging women and men: contributions of social, psychological, behavioral, and somatic predictors in the community. *Psychol Med*. 2019; 49 (7): 1148-55. DOI: 10.1017/S0033291718001848
19. Son YJ, Lee K, Morisky DE, et al. Impacts of Type D Personality and Depression, Alone and in Combination,

- on Medication Non-Adherence Following Percutaneous Coronary Intervention. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15 (10): 2226. DOI: 10.3390/ijerph15102226
20. Погосова Н.В., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М. [и др.]. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями - артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА) // *Кардиология*. – 2019. – № 59 (8). – С.54-63. [Pogosova NV, Sokolova OYu, YUfereva YuM, et al. Psihosocial'nye faktory riska u pacientov s naibolee rasprostranennymi serdechno-sosudistymi zabolovanijami - arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezniyu serdca (po dannym rossijskogo mnogocentrovogo issledovaniya KOMETA) // *Kardiologija* [Cardiology]. 2019; 59 (8): 54-63. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.n469
21. Lin YH, Chen DA, Lin C, et al. Type D Personality Is Associated with Glycemic Control and Socio-Psychological Factors on Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Psychol Res Behav Manag*. 2020; 13: 373-81. DOI: 10.2147/PRBM.S245226
22. Pedersen SS, Herrmann-Lingen C, de Jonge Peter, et al. Type-D personality is a predictor of poor emotional quality of life in primary care heart failure patients independent of depressive symptoms and New York Heart Association functional class. *J Behav Med*. 2010; 33 (1): 72-80. DOI: 10.1007/s10865-009-9236-1
23. Tunheim K, Dammen T, Baardstu S, et al. Relationships between depression, anxiety, type D personality, and worry and rumination in patients with coronary heart disease. *Front Psychol*. 2022; 13: 929410. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.929410
24. Dannemann S, Matschke K, Einsle F, et al. Is type-D a stable construct? An examination of type-D personality in patients before and after cardiac surgery. *J Psychosom Res*. 2010; 69: 101–9. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.02.008
25. Wang Y, Gao X, Zhao Z, et al. The combined impact of Type D personality and depression on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Psychol Med*. 2021; 2: 1-11. DOI: 10.1017/S0033291721002932
26. Yamaguchi D, Izawa A, Matsunaga Y. The Association of Depression with Type D Personality and Coping Strategies in Patients with Coronary Artery Disease. *Intern Med*. 2020; 59 (13): 1589-1595. DOI: 10.2169/internalmedicine.3803-19
27. Arrebola-Moreno M, Petrova D, Garrido D, et al. Psychosocial markers of pre-hospital decision delay and psychological distress in acute coronary syndrome patients. *Br J Health Psychol*. 2020; 25 (2): 305-23. DOI: 10.1111/bjhp.12408
28. Cheng F, Lin P, Wang Y, et al. Type D personality and coronary atherosclerotic plaque vulnerability: The potential mediating effect of health behavior. *J Psychosom Res*. 2018; 108: 54-60. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2018.02.007
29. Lee R, Yu H, Gao X, et al. The negative affectivity dimension of Type D personality is associated with in-stent neoatherosclerosis in coronary patients with percutaneous coronary intervention: An optical coherence tomography study. *J Psychosom Res*. 2019; 120: 20- 8. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.03.007

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ПЕРЕНЕСЕННОЙ ВО ВТОРОМ И ТРЕТЬЕМ ГЕСТАЦИОННЫХ ПЕРИОДАХ

ХВОРОСТУХИНА НАТАЛИЯ ФЕДОРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5864-3397, Scopus Author ID: 56801899300, SPIN-код: 4804-8075, Author ID: 466181, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 927 277 79-35.

E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

ШЕВЕЛЕВА ДАРЬЯ ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2153-6261, SPIN-код: 5823-1056, AuthorID: 1112128, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 927 125 14 47. E-mail: sheveleva_darya@mail.ru

НОВИЧКОВ ДЕНИС АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6945-835X, SPIN-код: 8388-5085, AuthorID: 706712, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 904 241 34 64. E-mail: dnovichkov@mail.ru

СТЕПАНОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6045-5355, SPIN-код: 6456-8362, AuthorID: 766592, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 905 2423 91 72. E-mail: natali1063@mail.ru

СИМОНОВА АНТОНИНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-4878-6295, SPIN-код: 2042-6889, AuthorID: 1164627, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7 927 229 99 42. E-mail: antonina090780@mail.ru

Реферат. Введение. Вопросы оказания медицинской помощи беременным в условиях распространения инфекции COVID-19 остаются в приоритете для врачей многих специальностей, поскольку именно с этим заболеванием в последние годы связано увеличение частоты неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода.

Цель. Изучить особенности течения беременности и ее исходы после инфекции COVID-19, перенесенной во втором и третьем гестационных периодах. **Материал и методы.** Проанализированы истории родов за 2021 год. 1-ю группу (n=30) составили пациентки с перенесенной инфекцией COVID-19 во втором триместре, 2-ю группу (n=69) – в третьем. Изучались данные анамнеза, осложнения беременности и родов, перинатальные исходы. Статистический анализ выполнен при помощи программ «Excel MS» и «Statistica 7.0». Полученные данные представляли в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD), абсолютных (n) и относительных (%) частот наблюдений. Для установления значимости различий между двумя средними значениями параметров применяли t-критерий Стьюдента, качественными – критерий χ^2 Пирсона (значимыми считали отличия при $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что течение беременности после инфекции COVID-19, независимо от сроков манифестации заболевания ($p > 0,05$), ассоциируется с формированием плацентарной недостаточности (1-я группа – 30,0% и 2-я – 50,7%), развитием симптомов угрожающего прерывания (46,7 и 53,6%), гипертензивных расстройств (18,7 и 24,6%), анемии (43,3 и 46,4%), кольпита (10,0 и 27,5%), бактериального вагиноза (20,0 и 17,4%) и преждевременного разрыва плодных оболочек (16,6 и 15,9%), с превалированием срочных родов (86,7 и 97,1%, $p = 0,05$), но повышением частоты рождения детей в асфиксии до 53,3 и 52,2%. В структуре заболеваемости новорожденных превалируют церебральная ишемия (40,0 и 36,2%), врожденные anomalies развития (30,0 и 10,1%; $p = 0,01$), перинатально гипоксическое поражение центральной нервной системы (23,3 и 5,8%, $p = 0,01$), неонатальная желтуха (23,3 и 4,7%, $p = 0,004$) и внутриутробная пневмония (10,0 и 5,8%). **Заключение.** Вероятность инфицирования беременных вирусом COVID-19 в третьем триместре увеличивается в 2,3 раза в сравнении с частотой заболеваемости во втором триместре. Течение беременности после инфекции COVID-19 сопровождается формированием плацентарной недостаточности с развитием гестационных осложнений, не оказывая влияния на сроки родоразрешения, но повышая частоту использования оперативных пособий в родах при манифестации инфекции в третьем триместре. Заболеваемость новорожденных статистически значимо возрастает при клинических проявлениях инфекции COVID-19 у матерей во втором триместре.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, беременность, второй и третий триместры, осложнения и исходы гестации, заболеваемость новорожденных.

Для ссылки: Хворостухина Н.Ф., Шевелева Д.И., Новичков Д.А. [и др.]. Сравнительный анализ исходов беременности после инфекции COVID-19, перенесенной во втором и третьем гестационных периодах // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С. 71–78. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).71-78.

COMPARATIVE ANALYSIS OF PREGNANCY OUTCOMES AFTER COVID-19 INFECTION DEVELOPED IN THE SECOND AND THIRD GESTATION PERIODS

Khvorostukhina Natalia F., ORCID ID: 0000-0002-5864-3397, Scopus Author ID: 56801899300, SPIN code: 4804-8075, Author ID: 466181, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 927 277 79-35. E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

SHEVELEVA DARIA I., ORCID ID: 0000-0003-2153-6261, SPIN code: 5823-1056, Author ID: 1112128, Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 927 125 14 47. E-mail: sheveleva_darya@mail.ru
NOVICHKOV DENIS A., ORCID ID: 0000-0001-6945-835X, SPIN code: 8388-5085, Author ID: 706712, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 904 241 34 64. E-mail: dnovichkov@mail.ru

STEPANOVA NATALIA N., ORCID ID: 0000-0001-6045-5355, SPIN code: 6456-8362, Author ID: 766592, Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 905 2423 91 72. E-mail: natali1063@mail.ru

SIMONOVA ANTONINA N., ORCID ID: 0000-0003-4878-6295, SPIN code: 2042-6889, Author ID: 1164627, Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012 Saratov, Russia. Tel.: +7 927 229 99 42. E-mail: antonina090780@mail.ru

Abstract. Introduction. Issues of providing medical care to pregnant women in the setting of COVID-19 infection remain a priority for physicians of many health professions, since it is this disease an increased incidence of adverse outcomes for both mothers and fetuses is associated with in recent years. **Aim.** To study the peculiarities of pregnancy course and outcomes after COVID-19 infection that has developed in the second and/or third gestation periods. **Materials and Methods.** Birth histories for 2021 were analyzed. Group 1 (n=30) consisted of patients with COVID-19 infection developed in the second trimester, group 2 (n=69) of those with the infection developed in the third trimester. We studied the anamnesis details, pregnancy and labor complications, and perinatal outcomes. Statistical analysis has been performed using Excel MS and Statistica 7.0 programs. The data obtained are presented as mean values (M) and standard deviation (SD), as well as the absolute (n) and relative (%) frequencies of observations. To establish the significance of differences between two mean values of parameters, Student's t-test was used, and Pearson's χ^2 criterion was used for qualitative parameters (differences at $p < 0.05$ were considered significant). **Results and Discussion.** It was found that the course of pregnancy after COVID-19 infection, regardless of the disease manifestation times ($p > 0.05$), is associated with developing placental insufficiency (30.0 % in group 1 and 50.7 % in group 2), the symptoms of threatened abortion (46.7 and 53.6%, respectively), hypertensive disorders (18.7 and 24.6%, respectively), anemia (43.3 and 46.4%, respectively), colpitis (10.0 and 27.5%, respectively), bacterial vaginosis (20.0 and 17.4%, respectively), and the premature rupture of fetal membranes (16.6 and 15.9%, respectively), with the prevalence of at term deliveries (86.7 and 97.1%, respectively; $p = 0.05$), but with an increase in the incidence of the infantile asphyxia in 53.3 and 52.2%, respectively. Cerebral ischemia (40.0 and 36.2%, respectively), congenital developmental anomalies (30.0 and 10.1%, respectively; $p = 0.01$), perinatal hypoxic damage of the central nervous system (23.3 and 5.8%, respectively; $p = 0.01$), neonatal jaundice (23.3 and 4.7%, respectively; $p = 0.004$), and intrauterine pneumonia (10.0 and 5.8%, respectively) prevailed in the structure of neonatal morbidity. **Conclusions.** Pregnant women are 2.3 times more likely to be infected with COVID-19 in the third trimester compared to the incidence in the second trimester. The course of pregnancy after COVID-19 infection is accompanied by forming placental insufficiency with the development of gestational complications, without affecting the timing of delivery, but increasing the frequency of the need for surgical aids in labor in the manifestation of infection in the third trimester. The incidence of neonatal morbidity increases significantly with the clinical manifestations of COVID-19 infection in mothers in the second trimester.

Keywords: COVID-19 infection, pregnancy, second and third trimesters, complications and outcomes of gestation, morbidity of newborns

For reference: Khvorostukhina NF, Sheveleva DI, Novichkov DA, et al. Comparative analysis of pregnancy outcomes after COVID-19 infection developed in the second and third gestation periods. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(2): 71-78. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).71-78.

Введение. Вопросы оказания медицинской помощи беременным в условиях распространения инфекции COVID-19 остаются в приоритете для врачей многих специальностей, поскольку именно с этим заболеванием в последние годы связано увеличение частоты неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода [1]. Следует отметить, что с самого начала пандемии беременные женщины были включены в группу высокого риска материнской заболеваемости и смертности, в связи с физиологическими особенностями перестройки иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2]. Также известно, что беременные женщины входят в зону высокого риска тяжелого течения респираторных заболеваний, что, зачастую, диктует необходимость госпитализации их и лечения в отделениях интенсивной терапии и реанимации [3, 4].

На сегодняшний день опубликовано достаточное количество систематических обзоров, несколь-

ко когортных исследований и научных работ, в которых детально представлены особенности течения инфекции SARS-CoV-2, с точки зрения материнских и перинатальных показателей [3, 5, 6]. Результаты многих исследований наглядно демонстрируют значительное увеличение частоты неблагоприятных исходов для матери, плода и новорожденного при наличии у беременных клинических симптомов новой коронавирусной инфекции в сравнении с бессимптомным течением заболевания [7].

Вместе с тем, несмотря на огромное количество публикаций, посвященных влиянию вируса SARS-CoV-2 на течение беременности в период манифестации заболевания, изучению отдаленных последствий влияния инфекции COVID-19, перенесенной на различных сроках гестации, на акушерские исходы и заболеваемость новорожденных уделено недостаточное внимание [7, 8].

Цель исследования. Изучить особенности течения беременности и ее исходы после инфекции

COVID-19, перенесенной во втором и третьем гестационных периодах.

Материал и методы исследования. Нами проанализированы истории родов женщин после перенесенной инфекции COVID-19 по данным Перинатального центра ГУЗ «Саратовская Городская клиническая больница № 8» за 2021 г. В течение года всего зарегистрировано 137 случаев родоразрешения женщин после перенесенной инфекции COVID-19, из них в первом триместре заболевание было диагностировано у 26 женщин (19,0%), во втором триместре – у 30/137 (21,9%), в третьем триместре – у каждой второй – 69/137 (50,4%), а при доношенном сроке гестации инфекция COVID-19 зафиксирована у минимального числа женщин – 12/137 (8,7%).

Пациентки с перенесенной инфекцией COVID-19 во втором триместре составили 1-ю группу (n=30). Беременные, у которых заболевание диагностировалось в третьем триместре, были включены во 2-ю группу (n=69). Критерии включения в группы: информированное согласие пациентки на проведение исследования; одноплодная беременность при сроках гестации 22-40 недель; наличие в анамнезе клинических и лабораторных признаков перенесенной коронавирусной инфекции при настоящей беременности в сроки гестации от 13 до 24,0 недель (1-я группа) и от 24,1 до 37,0 недель (2-я группа). Критериями исключения из исследования во всех группах являлись: многоплодная беременность; осложнения гестации, ассоциированные с другими вирусными инфекциями и экстрагенитальными заболеваниями.

Работа проведена после получения добровольного информированного согласия женщин и одобрения этического комитета.

Статистическая обработка выполнена при использовании программ «Excel MS» и «Statistica 7.0», Россия. Проверка исходных данных на соответствие нормальному распределению признака осуществлялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели представляли в виде средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (SD). Различия между двумя средними значениями параметров оценивали по t-критерию Стьюдента (статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$). Номинальные данные указывали в виде абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Для сравнения номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Оценка степени статистических различий между номинальными данными выполнялась на основании расчета показателей отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты и их обсуждение. По данным нашего перинатального центра удельный вес женщин, которые перенесли инфекцию COVID-19 в третьем триместре (69/137/21,9%), от общего числа родоразрешенных пациенток после лечения заболевания в 2021 г., в 2,3 раза превышал частоту встречаемости беременных, у которых инфекция зафиксирована во втором триместре гестации (30/137/50,4%)

($\chi^2 = 24,06$, $p < 0,001$; RR 2,30 95%ДИ 1,61;3,29). Вместе с тем и во втором и в третьем триместрах у пациенток превалировала легкая форма клинического течения инфекции COVID-19: в 1-й группе – 23/30 (76,7%), во 2-й группе – 48/69 (69,6%), что имело существенные отличия с частотой встречаемости среднетяжелых форм коронавирусной инфекции в группах: в 1-й группе – в 3,3 раза ($\chi^2 = 17,07$, $p < 0,001$; RR 3,29 95%ДИ 1,67;6,47), во 2-й – в 2,3 раза ($\chi^2 = 21,13$, $p < 0,001$; RR 2,29 95%ДИ 1,55;3,37), но при отсутствии статистической разницы при сравнении этих параметров между 1-й и 2-й группами ($\chi^2 = 0,52$, $p = 0,47$).

Беременные обеих групп практически не различались по усредненному значению возраста и числу родов в анамнезе (табл. 1).

При этом в 1-й и во 2-й группах незначительно превалировали первородящие женщины, соответственно 16/30 (53,3%) ($\chi^2 = 0,27$, $p = 0,61$) и 36/69 (52,2%) ($\chi^2 = 0,26$, $p = 0,61$). Удельный вес предшествующих аборт и в 1-й, и во 2-й группах не имел существенной разницы, а частота самопроизвольных выкидышей в 1-й группе статистически несущественно превышала показатель 2-й группы (табл. 1). В структуре генитальной патологии, независимо от сроков манифестации инфекции COVID-19, практически у каждой второй пациентки имела место доброкачественная цервикальная патология. С одинаковой частотой встречалась в группах беременных миома матки (6,7 и 7,2%). В то же время в анамнезе беременных 1-й группы чаще прослеживались, в сравнении с показателями 2-й группы, воспалительные заболевания органов малого таза (у четверти женщин), хирургическое лечение новообразований яичников (6,7%) и мастопатии (в каждом шестом наблюдении), но статистически значимые различия выявлены только в отношении частоты встречаемости мастопатии ($\chi^2 = 8,51$, $p = 0,004$; OR 13,60 95%ДИ 1,51;122,19). Во 2-й группе несколько чаще констатировались бесплодие (5,8%) и аномальные маточные кровотечения (7,2%), при отсутствии существенной разницы межгрупповых значений (табл. 1).

Кроме того, обращало на себя внимание широкое разнообразие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у беременных, перенесших инфекцию COVID-19. Принимая во внимание данные опубликованных работ отечественных и зарубежных авторов, сопутствующая соматическая патология, в том числе ожирение и хронические воспалительные заболевания, повышают вероятность инфицирования беременных вирусом SARS-CoV-2 [3, 6]. По результатам нашего анализа, в структуре соматической патологии у беременных 1-й и 2-й групп показатели встречаемости вегетососудистой дистонии, заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистит), очагов хронической инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ринит), пиелонефрита, гипотиреоза и миопии были сопоставимы (табл. 1). Значимые различия между группами получены при сравнении удельного веса перенесенных операций по поводу острого аппендицита: в 1-й группе 4/30 (13,3%) против 0/69 (0,0%)

Общие сведения о беременных в группах

Table 1

General information about pregnant women in the groups under study

Показатель / Indicator	1-я группа / Group 1 (n=30)	2-я группа / Group 2 (n=69)	Значение t-критерия Стьюдента / Student's t-test value	Уровень значимости p / Significance level p
Возраст, лет / Age, years – M (SD)	29,2 (5,6)	29,1 (7,2)	0,01	0,99
Акушерско-гинекологический анамнез // Obstetric and gynecological history			Критерий соответствия χ^2 / Compliance criterion χ^2	Уровень значимости p / Significance level p
	n (%)	n (%)		
Роды / Childbirth	14 (46,7)	33 (47,8)	0,01	0,92
Аборты / Abortions	4 (13,3)	9 (13,0)	0,002	0,97
Самопроизвольный выкидыш / Spontaneous miscarriage	7 (23,3)	9 (13,0)	1,63	0,20
Аномальные маточные кровотечения / Abnormal uterine bleeding	1 (3,3)	5 (7,2)	0,56	0,45
Цервикальная патология / Cervical pathology	20 (66,7)	42 (60,9)	0,30	0,58
Воспалительные заболевания гениталий / Inflammatory diseases of the genitals	7 (23,3)	11 (15,9)	0,77	0,38
Операции по поводу новообразований яичников / Operations for ovarian neoplasms	2 (6,7)	2 (2,9)	0,77	0,38
Миома матки / Uterine fibroids	2 (6,7)	5 (7,2)	0,01	0,92
Бесплодие / Infertility	0 (0,0)	4 (5,8)	1,81	0,18
Мастопатия / Mastopathy	5 (16,7)	1 (1,4)	8,51	0,004
Экстрагенитальные заболевания / Extragenital diseases				
Вегетососудистая дистония / Vegetative vascular dystonia	4 (13,3)	13 (18,8)	0,45	0,51
Заболевания желудочно-кишечного тракта / Gastrointestinal tract diseases	6 (20,0)	14 (20,3)	0,001	0,97
Аппендицит / Appendicitis	4 (13,3)	0 (0,0)	9,59	0,002
Пиелонефрит / Pyelonephritis	7 (23,3)	8 (11,6)	2,24	0,14
Ожирение / Obesity	2 (6,7)	17 (24,6)	4,35	0,04
Миопия / Myopia	7 (23,3)	27 (39,1)	2,31	0,13
Гипотиреоз / Hypothyroidism	1 (3,3)	6 (8,7)	0,92	0,34
Тонзиллит, фарингит, ринит / Tonsillitis, pharyngitis, and/or rhinitis	4 (13,3)	9 (13,0)	0,002	0,97

во 2-й ($\chi^2 = 9,59$, $p=0,002$). При этом ожирение в 3,7 раза чаще диагностировалось у пациенток, перенесших инфекцию COVID-19 в III триместре ($\chi^2 = 4,35$, $p=0,04$; OR 4,58 95%ДИ 0,99;21,25) (табл. 1).

На сегодняшний день многочисленными публикациями убедительно доказано, что перенесенная во время беременности инфекция COVID-19 увеличивает риск формирования осложнений гестации, в том числе самопроизвольных выкидышей в первом триместре, задержки роста плода, преждевременных родов [1, 9].

При изучении особенностей течения гестации в группах нами было установлено, что у женщин с перенесенной легкой и среднетяжелой формами инфекции COVID-19 во втором и третьем триместрах беременность практически у каждой второй пациентки осложнялась появлением признаков угрожающего прерывания и анемии (1-я группа – 43,3%, 2-я – 46,4%), у каждой пятой – бактериального вагиноза и у каждой шестой – преждевременного разрыва

плодных оболочек (ПРПО) (табл. 2), что не противоречит ранее опубликованным исследованиям [10]. Вместе с тем, при пролонгировании беременности после перенесенной вирусной инфекции в третьем триместре чаще по отношению к группе пациенток с манифестацией заболевания во втором триместре, но при отсутствии статистической разницы полученных значений, диагностировались такие осложнения, как плацентарная недостаточность с нарушением маточно-плацентарного кровотока – 50,7% против 20,5% (в 1,7 раза, $\chi^2 = 3,64$, $p=0,06$; OR 2,40 95%ДИ 0,97;5,98), гипертензивные расстройства, суммарно – 24,6% против 16,7% (в 1,5 раза, $\chi^2 = 0,77$, $p=0,38$; OR 1,64 95%ДИ 0,54;4,94), гестационный сахарный диабет – 10,1% против 6,7% (в 1,5 раза, $\chi^2 = 0,31$, $p=0,58$; OR 1,58 95% ДИ 0,31;8,10), кольпит – 27,5% против 10,0% (в 2,8 раза, $\chi^2 = 3,72$, $p=0,05$; OR 3,42 95%ДИ 0,93;12,61), которые сами по себе могут осложнять течение родов, послеродового периода и оказывать негативное влияние на перинатальные исходы [11, 12].

Осложнения беременности, родов и послеродового периода

Pregnancy, labor, and postpartum complications

Показатель / Indicator	1-я группа / Group 1 (n=30)	2-я группа / Group 2 (n=69)	Критерий соответствия χ^2 / Compliance criterion χ^2	Уровень значимости p / Significance level p
	n (%)	n (%)		
Осложнения беременности / Pregnancy complications				
Угроза прерывания беременности / Threatening miscarriage	14 (46,7)	37 (53,6)	0,41	0,53
Нарушения маточно-плацентарного кровотока / Disorders of uteroplacental blood flow	9 (30,0)	35 (50,7)	3,64	0,06
Многоводие / Polyhydramnios	0 (0,0)	2 (2,9)	0,89	0,35
Маловодие / Lack of water	1 (3,3)	3 (4,3)	0,06	0,81
Гестационная артериальная гипертензия / Gestation hypertension	5 (16,7)	14 (20,3)	0,18	0,67
Преэклампсия / Preeclampsia	0 (0,0)	3 (4,3)	1,35	0,25
Гестационный сахарный диабет / Gestation diabetes mellitus	2 (6,7)	7 (10,1)	0,31	0,58
Гестационный пиелонефрит / Gestation pyelonephritis	0 (0,0)	1 (1,4)	0,44	0,51
Анемия / Anemia	13 (43,3)	32 (46,4)	0,08	0,78
Кольпит / Colpitis	3 (10,0)	19 (27,5)	3,72	0,05
Бактериальный вагиноз / Bacterial vaginosis	6 (20,0)	12 (17,4)	0,10	0,76
Преждевременный разрыв плодных оболочек / Premature rupture of fetal membranes	5 (16,7)	11 (15,9)	0,01	0,93
Преждевременная отслойка плаценты / Premature placental abruption	2 (6,7)	1 (1,4)	1,94	0,16
Исходы беременности, осложнения родового акта и послеродового периода / Pregnancy outcomes and labor and/or postpartum complications				
Преждевременные роды / Preterm birth	4 (13,3)	2 (2,9)	3,99	0,05
Срочные роды / At term birth	26 (86,7)	67 (97,1)	3,99	0,05
Кесарево сечение / Caesarean section	11 (36,7)	20 (30,0)	0,57	0,45
Аномалии родовой деятельности / Anomalies of labor activity	1 (3,3)	3 (4,3)	0,06	0,81
Острый дистресс плода / Acute fetal distress	0 (0,0)	3 (4,3)	1,35	0,25
Интимное прикрепление плаценты / Intimate placentation	0 (0,0)	3 (4,3)	1,35	0,25
Гипотоническое кровотечение / Hypotonic bleeding	0 (0,0)	5 (7,2)	2,29	0,13
Эпизиотомия / Episiotomy	6 (20,0)	11 (15,9)	0,24	0,62
Вакуум-экстракция плода / Vacuum extraction delivery	0 (0,0)	2 (2,9)	0,89	0,35
Ручное отделение плаценты / Manual removal of afterbirth	0 (0,0)	4 (5,8)	1,81	0,18
Лохиометра / Lochiometra	0 (0,0)	4 (5,8)	1,81	0,18
Вакуум-аспирация полости матки / Vacuum aspiration of uterine cavity	0 (0,0)	2 (2,9)	0,89	0,35

Однако в исследовании Логиновой И.А. и соавт. (2021) показано, что осложненное гипоксической компонентой течение беременности чаще фиксируется у женщин с перенесенной коронавирусной инфекцией в середине гестации, нежели у заболевших накануне родов [8]. По нашим данным, у беременных с манифестацией заболевания во втором триместре в сравнении с данными 2-й группы возрастала вероятность преждевременной отслойки плаценты – в 4,8 раза (6,7% против 1,4%) ($\chi^2 = 1,94$, $p=0,16$; OR 1,14 95%ДИ 0,10;13,05) и досрочного завершения беременности в 4,6 раза – до 13,3% ($\chi^2 = 3,99$, $p=0,05$; OR 5,15 95%ДИ 0,89;29,86) но при

отсутствии статистически значимых межгрупповых отличий изучаемых параметров (табл. 2).

Вместе с тем важно отметить, что по нашим данным перенесенная во втором или третьем триместрах легкая и среднетяжелая формы инфекции COVID-19 не оказывала выраженного влияния на сроки родоразрешения. Срочные роды преобладали в обеих группах: в 1-й группе 86,7% и 97,1% – во 2-й ($\chi^2 = 3,99$, $p=0,05$). Среди особенностей течения родового акта с одинаковой частотой диагностировались аномалии сократительной деятельности матки (в единичных наблюдениях). При этом удельный вес родоразрешения путем опе-

рации кесарева сечения (1-я группа – 36,7% против 30% – во 2-й, $p=0,45$) и применения эпизиотомии (соответственно: 20,0% против 15,9%, $p=0,62$) был незначительно выше в 1-й группе (табл. 2). А частота использования других оперативных пособий в родах и послеродовом периоде таких, как вакуум-экстракция плода, ручное отделение плаценты, вакуум-аспирация полости матки возрастала во 2-й группе: суммарно 8/61 (11,6%) против 0/30 (0,0%) ($\chi^2 = 3,78$, $p=0,05$), но с отсутствием статистической разницы полученных данных. Похожие результаты установлены при сравнительном анализе встречаемости острого дистресса плода, кровотечений в связи с интимным прикреплением плаценты и гипотонией матки, которые зафиксированы во 2-й группе в единичных наблюдениях (табл. 2).

Не менее важное значение в настоящее время, по мнению многих исследователей, принадлежит вопросам, касающимся здоровья детей, матери которых перенесли инфекцию COVID-19 во время беремен-

ности, а также возможности передачи вируса SARS-CoV-2 во время родов и через гематоплацентарный барьер [13]. По мнению многих ученых, инфицированная беременной вирусом, в том числе SARS-CoV-2, непосредственно отражается на развитии плода, повышая вероятность либо его антенатальной гибели, либо увеличивая заболеваемость новорожденного [2, 14]. По данным перинатального центра за 2021 год мы не зафиксировали ни одного случая антенатальной гибели плода от матерей, перенесших легкую форму коронавирусную инфекцию во втором или третьем триместрах, но констатировали один случай смерти новорожденного на 4-е сутки от матери, после лечения среднетяжелой формы инфекции COVID-19 на 34 неделе (третий триместр).

Детальный анализ перинатальных исходов продемонстрировал отсутствие какой-либо связи инфекции COVID-19, перенесенной во втором или третьем триместрах, с антропометрическими данными новорожденного (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика новорожденных в группах

Table 3

Characteristics of newborns in the groups under study

Показатель / Indicator	1-я группа / Group 1 (n=30)	2-я группа / Group 2 (n=69)	Значение t-критерия Стьюдента / Student's t-test value	Уровень значимости p / Significance level p
Вес, г / Weight, g – M (SD)	3159,6 (298,8)	3377,8 (324,2)	0,62	0,49
Рост, см / Height, cm – M (SD)	49,8 (1,95)	51,4 (2,06)	0,56	0,57
Состояние новорожденных (шкала Апгар) / Condition of newborns (Apgar scale)			Критерий соответствия χ^2 / Compliance criterion χ^2	Уровень значимости p / Significance level p
	n (%)	n (%)		
Асфиксия тяжелой степени (3-4 балла) / Severe asphyxia (3-4 points)	1 (3,3)	1 (1,4)	0,38	0,54
Асфиксия средней степени тяжести (4-5 баллов) / Moderate asphyxia (4-5 points)	2 (6,7)	3 (4,3)	0,23	0,63
Асфиксия легкой степени (6-7 баллов) / Mild asphyxia (6-7 points)	13 (43,3)	31 (44,9)	0,02	0,88
Удовлетворительное состояние (8-9 баллов) / Satisfactory condition (8-9 points)	14 (46,7)	33 (47,8)	0,01	0,92
Заболеваемость новорожденных / Morbidity of newborns				
Здоров / Healthy	14 (46,7)	38 (55,1)	0,59	0,44
Респираторный дистресс синдром / Respiratory distress syndrome	2 (6,7)	0 (0,0)	4,70	0,03
Недостаточность питания и замедление роста / Malnutrition and stunted growth	1 (3,3)	3 (4,3)	0,06	0,81
Церебральная ишемия / Cerebral ischemia	12 (40,0)	25 (36,2)	0,13	0,72
Внутриутробная пневмония / Intrauterine pneumonia	3 (10,0)	4 (5,8)	0,56	0,45
Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы / Perinatal hypoxic lesion of the central nervous system	7 (23,3)	4 (5,8)	6,51	0,01
ВЖК / Intraventricular hemorrhage	1 (3,3)	1 (1,4)	0,38	0,54
Кефалогематома / Kefalogematoma	2 (6,7)	2 (2,9)	0,77	0,38
Неонатальная желтуха / Neonatal jaundice	7 (23,3)	3 (4,3)	8,30	0,004
Врожденные аномалии развития / Congenital malformations	9 (30,0)	7 (10,1)	6,08	0,01
Диабетическая фетопатия / Diabetic fetopathy	0 (0,0)	1 (1,4)	0,44	0,51
Ранний бактериальный сепсис / Early bacterial sepsis	1 (3,3)	1 (1,4)	0,38	0,54

Также обращало на себя внимание, что каждый второй ребенок и в 1-й, и во 2-й группе был рожден в состоянии асфиксии: суммарно 16/30 (53,3%) и 36/69 (52,2%), соответственно ($\chi^2 = 0,01$, $p=0,92$). Заболеваемость новорожденных по многим параметрам существенно увеличивалась в группе детей, рожденных от матерей с манифестацией инфекции COVID-19 во втором триместре (табл. 3). В структуре перинатальной патологии в обеих группах практически с одинаковой частотой превалировала церебральная ишемия (в 1-й группе 12/30 (40%) против 25/69 (36,2%) – во 2-й) ($\chi^2 = 0,13$, $p=0,72$; OR 1,17 95%ДИ 0,49;2,83). Врожденные аномалии развития младенцев, рожденных от матерей, перенесших инфекцию COVID-19 во втором триместре гестации констатировались в каждом третьем случае, что имело статистическую значимость с показателем 2-й группы (в 3 раза – $\chi^2 = 6,08$, $p=0,01$; OR 3,80 95%ДИ 1,26;11,46). Перинатально гипоксическое поражение центральной нервной системы диагностировалось у четверти новорожденных 1-й группы и в 4 раза превышало значение данного параметра во 2-й группе ($\chi^2 = 6,51$, $p=0,45$; OR 4,95 95%ДИ 1,33;18,46). Существенные различия показателей заболеваемости детей, в зависимости от сроков инфицирования вирусом женщин при беременности, установлены в частоте выявления неонатальной желтухи (в 5,4 раза – $\chi^2 = 8,30$, $p=0,004$; OR 6,70 95%ДИ 1,60;28,07) и развития респираторного дистресс синдрома (2/30 (6,7%) против 0/69 (0,0%), $\chi^2 = 4,70$, $p=0,03$). Удельный вес диагностики внутриутробной пневмонии у новорожденных 1-й группы превышал аналогичные данные 2-й группы в 1,7 раза, соответственно 3/30 (10%) против 4/69 (5,8%) ($\chi^2 = 0,56$, $p=0,45$; OR 1,81 95%ДИ 0,38;8,62), но при этом статистической разницы полученных показателей не обнаружено (табл. 3). Вместе с тем, вероятность рождения здоровых детей после коронавирусной инфекции, перенесенной во втором или третьем триместрах беременности, варьировала от 46,7 до 50,1%.

Необходимо напомнить, что ранее существовала точка зрения о целесообразности решения вопроса о прерывании беременности у женщин, перенесших инфекцию COVID-19 в первом триместре, при средней и тяжелой формах клинического течения заболевания, в связи с риском возникновения пороков развития у плода [15]. В то же время, по результатам нашей работы констатировано значимое увеличение врожденных аномалий развития у детей, матери которых во втором триместре беременности перенесли инфекцию COVID-19 в легкой и средне-тяжелой формах – до 30%.

Выводы.

1. У женщин с пролонгированной беременностью после перенесенной инфекции COVID-19 во втором или третьем триместрах превалируют легкие формы течения заболевания. Вероятность инфицирования беременных вирусом в третьем триместре увеличивается в 2,3 раза в сравнении с частотой заболеваемости женщин во втором триместре гестации.

2. Течение беременности после инфекции COVID-19 сопровождается формированием плацентарной недостаточности с развитием гестационных

осложнений, не оказывая влияния на сроки родоразрешения, но повышая частоту использования оперативных пособий в родах при манифестации инфекции в третьем триместре.

3. Новорожденные матерей, с перенесенной инфекцией COVID-19 во втором или третьем триместрах, в каждом втором случае рождаются в состоянии асфиксии, что отражается на показателях перинатальной заболеваемости. При этом заболеваемость детей статистически значимо возрастает в группе матерей, которые имели клинические проявления инфекции COVID-19 во втором триместре.

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. Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Беттихер О.А. [и др.]. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С.13–21. [Bezhenar VF, Zazerskaya IE, Bettikher OA, et al. Spornye voprosy akusherskoj taktiki pri vedenii beremennosti i rodorazreshenii pacientok s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 [Controversial issues in obstetric management of women with novel coronavirus disease COVID-19 during pregnancy and childbirth]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2020; 5: 13–21. (In Russ.)). DOI: 10.18565/aig.2020.5.13–21
2. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Материнские и перинатальные исходы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, вып. 2. – С.130–136. [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Materinskie i perinatal'ny'e isxody v usloviyax pandemii novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19 v Dal'nevostochnom i Sibirskom federal'ny'x okrugax [Maternal and perinatal outcomes during COVID-19 pandemia in far east and siberian federal region of Russia]. Problemy reprodukcii [Russian Journal Of Human Reproduction]. 2021; 27 (2): 130–136. (In Russ.)). DOI: 10.17116/repro202127021130
3. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Мамиев О.Б. Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных: клиническая лекция // Гинекология. – 2020. – Т. 22, вып. 2. – С.6–16. [Sinchikhin S P, Stepanyan LV, Mamiev OB. Novaya koronavirusnaya infekciya i drugie respiratorny'e virusny'e zabolovaniya u beremenny'x: klinicheskaya lekciya [New coronoviral infection and other respiratory-viral diseases in pregnant women: clinical lecture]. Ginekologiya [Gynecology]. 2020; 22 (2): 6–16. (In Russ.)). DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200129
4. Романовская А.В., Давыдов А.И., Хворостухина Н.Ф. [и др.]. Фетоплацентарная недостаточность и сроки ее коррекции у беременных с гриппом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, вып. 3. – С.41–44. [Romanovskaya AV,

- Davydov AI, Khvorostukhina NF, et al. Fetoplacentalnaya nedostatochnost' i sroki ee korrёktsii u beremenny'x s grippom [Fetoplacental insufficiency and terms of its management in pregnant women with influenza]. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii* [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2018; 17 (3): 41–44. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726–1678–2018–3–41–44
5. Zafari M, Rad MTS, Mohseni F. Coronavirus Disease 2019 (COVID–19) and Pregnancy: A Narrative Review. *Curr Pediatr Rev*. 2022; 18 (2): 97–102. DOI: 10.2174/1573396317666210920152541
 6. Шевелева Д.И., Романовская А.В., Хворостухина Н.Ф. Особенности течения вирусной инфекции COVID–19 при беременности // *Практическая медицина*. – 2020. – Т. 18, вып. 6. – С.20–23. [Sheveleva DI, Romanovskaya AV, Khvorostukhina NF. Osobennosti techeniya virusnoy infektsii COVID–19 pri beremennosti [Features of virus infection COVID–19 during the pregnancy]. *Prakticheskaya Medicina* [Practical medicine]. 2020; 18 (6): 20–23. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072–1757–2020–6–20–23
 7. Шевлюкова Т.П., Жусупова Ж.К., Соловьева Е.Н. Ассоциативное влияние новой коронавирусной инфекции SARS–COV–2, перенесенной в период беременности, на формирование неврологических нарушений новорожденных: клинический случай // *Пермский медицинский журнал*. – 2021. – Т. 38, вып. 5. – С.165–172. [Shevlyukova TP, Zhusupova ZhK, Solovyeva EN. Associativnoe vliyanie novoy koronavirusnoy infektsii SARS–COV–2, perenesennoy v period beremennosti, na formirovaniye nevrologicheskix narusheniy novorozhdenny'x: klinicheskij sluchaj [Associative influence of new coronavirus infection SARS–COV–2 during pregnancy on formation of neurological disorders in newborns: clinical case]. *Permskij Medicinskij Zhurnal* [Perm Medical Journal]. 2021; 38 (5): 165–172. (In Russ.). DOI: 10.17816/pmj385165–172
 8. Логинова И.А., Устинович А.А., Альферович Е.Н. [и др.]. Некоторые аспекты клинико–лабораторных показателей у новорожденных от матерей с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS–COV–2 (COVID–19), инфицированных в различные сроки перинатального периода // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. – 2021. – Т. 5, вып. 1. – С.1202–1209. [Loginova IA, Ustinovich AA, Alferovich EN, et al. Nekotory'e aspekty kliniko–laboratorny'x pokazatelej u novorozhdenny'x ot materej s koronavirusnoy infektsiej, vyzvannoj SARS–COV–2 (COVID–19), infitsirovanny'x v razlichny'e sroki perinatal'nogo perioda [Some aspects of clinical and laboratory parameters in newborns from mothers with coronavirus infection SARS–COV–2 (COVID–19), infected at different times of perinatal period]. *Neotlozhnaya Kardiologiya i Kardiovaskulyarnye Riski* [Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks]. 2021; 5 (1): 1202–1209. (In Russ.). DOI: 10.51922/2616633X.2021.5.2.1202
 9. Wang X, Zhou Z, Zhang J, et al. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 844–846. DOI: 10.1093/cid/ciaa200
 10. Кравченко Е.Н., Демченко С.Г., Шиковец В.В. [и др.]. Опыт применения препарата метрогил плюс у беременных с вульвовагинальным кандидозом и новой коронавирусной инфекцией COVID–19 // *Доктор. Ру*. – 2021. – Т. 20, вып. 1. – С.68–72. [Kravchenko EN, Demchenko SG, Shikovets VV, et al. Opyt primeneniya preparata metrogil plyus u beremenny'x s vul'vovaginal'ny'm kandidozom i novoj koronavirusnoy infektsiej COVID–19 [Experience with using metrogyl plus in pregnant women with vulvovaginal candidiasis and the new coronavirus infection COVID–19]. *Doktor. Ru* [Doctor.Ru]. 2021; 20 (1): 68–72. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727–2378–2021–20–1–68–72
 11. Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Новичков Д.А., Силкина А.А. Особенности течения пuerперия при преждевременных родах с длительным безводным промежутком // *Медицинский совет*. – 2021. – No 3. – С.82–88. [Khvorostukhina NF, Stepanova NN, Novichkov DA, Silkina AA. Osobennosti techeniya pue'rperiya pri prezhddevremenny'x rodax s dlitel'ny'm bezvodny'm promezhutkom [Features of the course of puerperium in preterm birth with a long anhydrous interval]. *Medicinskij Sovet* [Medical Council]. 2021; 3: 82–88. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079–701X–2021–3–82–88
 12. Stepanova NN, Khvorostukhina NF, Suvorova GS. Obstetric and perinatal outcomes of preterm labor with a long waterless interval. *Practice Oriented Science: UAE – RUSSIA – INDIA: Proceedings of the International University Scientific Forum. UAE, 08 November 2022*. UAE: Infinity. 2022; 33–42.
 13. Saadaoui M, Kumar M, Al Khodor S. COVID–19 Infection during pregnancy: risk of vertical transmission, fetal, and neonatal outcomes. *J Pers Med*. 2021; 11 (6): 483. DOI: 10.3390/jpm11060483
 14. Романовская А.В., Малеев В.В., Хворостухина Н.Ф. Влияние гриппа на течение беременности, развитие плода и состояние здоровья новорожденного // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2014. – Т. 13, вып. 2. – С.49–53. [Romanovskaya AV, Maleyev VV, Khvorostukhina NF. Vliyanie grippa na techenie beremennosti, razvitie ploda i sostoyaniye zdorov'ya novorozhdennogo [Effect of influenza in the course of pregnancy, development of the foetus and the state of health of a newborn child]. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii* [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2014; 13 (2): 49–53. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/skjccl>
 15. Хабибрахманова Л.Х., Фирсова Е.В., Садардинова Р.Р. Влияние COVID–19 на течение беременности в первом триместре // *Здравоохранение Чувашии*. – 2021. – No 2. – С.92–99. [Khabibrakhmanova LKh, Firsova EV, Sadardinova RR. Vliyanie COVID–19 na techenie beremennosti v pervom trimestre [The effect of COVID–19 on the course of pregnancy in the first trimester]. *Zdravoohranenie Chuvashii* [Chuvashia Healthcare]. 2021; 2: 92–99. (In Russ.). DOI: 10.25589/GIDUV.2021.96.94.008

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ: АНАЛИЗ ДАННЫХ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ХОРОЛЬСКИЙ ДМИТРИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5357-804X, аспирант кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: pchelkins86@yandex.ru

КЛИМЕНКО АЛЕСЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7410-9784, докт. мед. наук, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: aaklimenko@yandex.ru

ПЕРШИНА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3952-6865, канд. мед. наук, руководитель Центра лучевой диагностики Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова, 119049, Москва, Ленинский проспект, д.8, к.8; доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: pershina86@mail.ru

МИХЕЕВА ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВНА, ORCID ID: 0009-0003-4517-8435, аспирант кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: katherina.mikheeva@mail.ru

БАБАДАЕВА НАТАЛЬЯ МАРКОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0652-2884, канд. мед. наук, заведующая Межкрупным ревматологическим центром при ГБУЗ Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, 119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8, к. 10; доцент кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: nata2007@yandex.ru

КОНДРАШОВ АРТЁМ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9152-3234, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: kaartem@gmail.com

ШОСТАК НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4669-1006, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: nshostak44@mail.ru

ЖИЛКОВ ЕВГЕНИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9443-1164, докт. мед. наук, профессор, заместитель главного врача по лечебной работе АО «Европейский Медицинский Центр» 129090, Москва, ул. Щепкина, 35; профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; профессор кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. E-mail: zhilyayev@mail.ru

Реферат. Введение. Системная склеродермия – аутоиммунная болезнь, при которой часто наблюдается воспалительное фиброзирующее поражение легочного интерстиция, обозначаемое как интерстициальное заболевание легких. Оно ассоциируется со значительным снижением выживаемости и является ведущей непосредственной причиной смерти больных с системной склеродермией. Скорость прогрессирования интерстициального заболевания легких значительно варьирует. Ввиду того, что специфическое иммуносупрессивное и антифибротическое лечение оправдано только в случае прогрессирующего поражения, прогнозирование прогрессирования интерстициального заболевания легких имеет большое практическое значение. **Целью** настоящего исследования стала разработка подходов к прогнозированию прогрессирования интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией. **Материалы и методы.** В анализ включены данные пациентов, наблюдающихся в Регистре миозитов, системной склеродермии и смешанных заболеваний (РЕМИССиЗ). Критерии включения: возраст 18 лет и старше, установленный диагноз «Системная склеродермия», соответствующий критериям ACR/EULAR (2013), проведенные повторные компьютерные томографии легких высокого разрешения с интервалом не менее 1 года. Всем пациентам проведены тесты 6-минутной ходьбы. **Результаты и их обсуждение.** В исследование включено 44 пациента (43 женщины), средний возраст $62,9 \pm 11,5$ лет. Средняя длительность наблюдения составила 530 ± 231 дней. С рентгенологическим прогрессированием ассоциировался более молодой возраст, $p=0,03$, тяжесть феномена Рейно, $p=0,032$, меньшая длительность заболевания $p=0,038$ и меньшее расстояние, пройденное в тесте 6-минутной ходьбы, $p=0,05$. Прогрессирование функциональных нарушений, определяемое по динамике проходимого расстояния в тесте 6-минутной ходьбы ассоциировалось со снижением насыщения крови кислородом в покое ($p=0,003$), выраженностью одышки по шкале Борга ($p=0,006$), с исходной дистанцией теста 6-минутной ходьбы ($p<0,001$), наличием антител к топоизомеразе I (анти-Sci-70, $p=0,034$), жалоб на одышку ($p=0,043$) и с дисфагией ($p=0,034$). В результате обратного пошагового отбора переменных, из указанных показателей выбраны три независимых значимых предиктора: наличие дисфагии, анти-Sci-70 и исходная дистанция ходьбы в тесте 6-минутной ходьбы. На основе этих показателей разработана регрессионная формула для прогнозирования прогрессирования функциональных нарушений у пациентов с системной склеродермией. **Выводы.** Рентгенологическое прогрессирование интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией ассоциируется с молодым возрастом пациентов и выраженностью синдрома

Рейно. Для прогнозирования снижения функциональных возможностей пациентов с системной склеродермией целесообразен учет наличия дисфагии и антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70).

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальное заболевание легких, прогнозирование прогрессирования, тест с шестиминутной ходьбой, компьютерная томография высокого разрешения.

Для ссылки: Хорольский Д.В., Клименко А.А., Першина Е.С. [и др.]. Прогнозирование прогрессирования интерстициального заболевания лёгких у пациентов с системной склеродермией: анализ данных когортного исследования // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.79–84. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).79-84.

PREDICTION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE PROGRESSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS: A COHORT STUDY ANALYSIS

KHOROLSKII DMITRII V. ORCID ID: 0000-0001-5357-804X, Postgraduate Student at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: pchelkins86@yandex.ru

KLIMENKO ALESYA A. ORCID ID: 0000-0002-7410-9784, Dr. sc. med., Head of the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: aaklimenko@yandex.ru

PERSHINA EKATERINA S. ORCID ID: 0000-0002-3952-6865, Cand. sc. med., Head of the Radiation Diagnostics Center, City Clinical Hospital 1, 8 Leninsky Ave., Bldg. 8, 119049 Moscow, Russia; Associate Professor at the Department of Cardiology & Functional and Ultrasound Diagnostics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Trubetskaya str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia. E-mail: pershina86@mail.ru

MIKHEEVA EKATERINA P. ORCID ID: 0009-0003-4517-8435; Postgraduate Student at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: katherina.mikheeva@mail.ru

BABADAYEVA NATALYA M. ORCID ID: 0000-0002-0652-2884, Cand. sc. med., Head of the Interdistrict Rheumatological Center, City Clinical Hospital 1, 8 Leninsky Ave., Bldg. 8, 119049 Moscow, Russia; Associate Professor at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: nama2007@yandex.ru

KONDRASHOV ARTEM A. ORCID ID: 0000-0001-9152-3234, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: kaartem@gmail.com

SHOSTAK NADEZHDA A. ORCID ID: 0000-0003-4669-1006, Dr. sc. med., Professor, Professor at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: nshostak44@mail.ru

ZHILYAEV EVGENY V. ORCID ID: 0000-0002-9443-1164, Dr. sc. med., Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, European Medical Center, 35 Shchepkina str., 129090 Moscow, Russia; Professor at the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya str., 125993 Moscow, Russia; Professor at the Department of Theoretical Therapy named after Academy Member A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: zhilyayev@mail.ru

Abstract. Introduction. Systemic sclerosis (scleroderma) is an autoimmune disease that often causes inflammatory fibrosing lesions of the pulmonary interstitial tissue, referred to as interstitial lung disease. It is associated with a significant reduction in survival and is the leading immediate cause of the systemic scleroderma patients' death. Progression rate of interstitial lung disease varies greatly. Since the specific immunosuppressive and antifibrotic treatment is only justified in case of progressive lesions, predicting the interstitial lung disease progression is of great practical importance. **Aim:** To develop approaches to predicting the progression of interstitial lung disease in systemic scleroderma patients. **Materials and Methods.** Our analysis included the data of patients observed in the Registry of Myositis, Systemic Scleroderma and Mixed Diseases (REMISSIZ). Inclusion criteria: Age 18+ years, the proven case of systemic scleroderma, eligibility for ACR/EULAR (2013), and the repeated high-resolution computed tomography of lungs with an interval of at least 1 year. All patients underwent 6-minute walking tests. **Results and Discussion.** The study included 44 patients (43 women) aged 62.9 ± 11.5 years in average. The average follow-up duration was 530 ± 231 days. Radiological progression was associated with younger age, $p=0.03$, severity of Raynaud's phenomenon, $p=0.032$, shorter disease duration, $p=0.038$, and shorter distance covered in the 6-minute walk test, $p=0.05$. The progression of functional impairment, determined by the dynamics of the distance covered in the 6-minute walk test, was associated with a decrease in blood oxygen saturation at rest ($p=0.003$), the severity of breath shortness according to the Borg scale ($p=0.006$), the initial distance of the 6-minute walk test ($p < 0.001$), the presence of topoisomerase I antibodies (anti-Scl-70, $p=0.034$), and complaints of breath shortness ($p=0.043$) and dysphagia ($p=0.034$). As a result of reverse stepwise selection of variables, three independent significant predictors were selected from the above indicators: Dysphagia, anti-Scl-70, and the initial walking distance in the 6-minute walk test. Based on these indicators, a regression formula is presented for predicting the progression of functional impairment in systemic scleroderma patients. **Conclusions.** X-ray-detected progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients is associated with younger age and Raynaud's phenomenon severity. To predict the decline in the systemic sclerosis patients' functionality, it is advisable to consider the presence of dysphagia and topoisomerase I antibodies (anti-Scl-70).

Keywords: systemic sclerosis, interstitial lung disease, progression prediction, six-minute walk test, high-resolution computed tomography.

For reference: Khorolsky DV, Klimenko AA, Pershina ES, Babadeva NM, Kondrashov AA, Shostak NA, Mikheeva EP, Zhilyaev EV. Prediction of interstitial lung disease progression in systemic sclerosis patients: A cohort study analysis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 79-84. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).79-84.

Несмотря на значительный прогресс в лечении аутоиммунных заболеваний, ведение пациентов с системной склеродермией (ССД) остается сложной проблемой для врача. Заболевание по-прежнему отличается высокой смертностью (около 7% в год) и по этому показателю лидирует среди системных заболеваний соединительной ткани. Важнейшей причиной смерти больных ССД в последние годы стало интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), на которое приходится 19% всех летальных исходов [1]. Морфологически ИЗЛ проявляется хроническим воспалительным процессом в легочном интерстиции, приводящим к прогрессирующему фиброзу. Происходит снижение диффузионной способности и жизненной емкости легких, что приводит к нарастающей дыхательной недостаточности. Клинически ИЗЛ проявляется одышкой и ухудшением переносимости физических нагрузок [2].

Исследования последних лет продемонстрировали возможность лекарственного торможения прогрессирования ИЗЛ у больных ССД, что породило задачу своевременного выявления пациентов с прогрессирующим легочным поражением.

Цель исследования. Разработка подходов к прогнозированию прогрессирования интерстициального заболевания легких у пациентов с системной склеродермией.

Материалы и методы.

Исследуемая популяция.

В настоящее исследование включены данные пациентов, наблюдающихся в рамках Регистра миозитов, системной склеродермии и смешанных заболеваний (РЕМИССиЗ). В регистре наблюдаются пациенты в возрасте 18 лет и старше, проживающие в г. Москве, находящиеся на амбулаторном лечении у ревматолога. Включались лица с ранее установленным диагнозом ССД, соответствующие критериям данного заболевания ACR/EULAR (2013) [2], подписавшие информированное согласие на участие в регистре, и, которым была проведена повторные компьютерные томографии легких высокого разрешения с интервалом не менее 1 года. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ 27.01.2021 г.,

Анализируемая информация.

Пациентам проводились сбор анамнеза, общий физикальный осмотр, оценка проходимого расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ, м) с определением степени одышки по Боргу, измерение насыщения крови кислородом с помощью пульсоксиметра (SpO₂, %) до и после нагрузки, оценка патологических симптомов по системам и органам. Кроме того, в рамках исследования документации проводился анализ результатов функциональных лёгочных тестов, эхокардиографии, компьютерной томографии высокого разрешения (ВРКТ), исследования диффузионной способности легких и определение специфических для ССД аутоантител (анти-ScI70, анти-CENP-B, анти-PmScI). Варианты интерстициального заболевания легких определялись на основании классификации ATS/ERS

(2013) [3]. Тяжесть феномена Рейно оценивалась в баллах: 1 балл соответствовал только изменению цвета пальцев без болевого ощущения; 2 балла соответствовали наличию болевых ощущений во время приступа; 3 балла соответствовали наличию единичных активных язвочек на пальцах кистей, а 4 – множественным изъязвлениям или гангрене.

Статистическая обработка.

Связи между качественными показателями исследовались с помощью χ^2 -критерия, для оценки связи между порядковыми и количественными переменными использовался однофакторный дисперсионный анализ (алгоритм ANOVA), связь между количественными переменными анализировалась с помощью непараметрического метода Спирмена. Выявление значимых взаимонезависимых предикторов осуществлялось в два этапа. На первом определялись показатели, демонстрирующие достоверные однофакторные связи с зависимой переменной. На втором – в рамках обобщенной линейной модели из показателей, установленных на первом этапе, осуществлялся обратный пошаговый отбор переменных.

Результаты и их обсуждение.

Общая характеристика популяции.

В исследование включено 44 пациента с системной склеродермией и динамической оценкой ИЗЛ по данным ВРКТ. В популяции исследования преобладали женщины (43 человека – 97,7%). Средний возраст включенных больных составил $62,9 \pm 11,5$ лет (табл. 1). Средняя длительность наблюдения составила 530 ± 231 дней.

Среди дебютных симптомов, отличающихся от феномена Рейно, преобладали одышка (18,2%), артрит (18,2%), склеродерма (15,9%) и кашель (11,4%).

При оценке иммунологических показателей отмечено, что наиболее часто выявлялись антитела к топоизомеразе I (анти-ScI70) – у 16 пациентов (36,4%). Антицентромерные антитела (анти-CENP-B) имели место у 13 пациентов (29,5%). У 3 пациентов обнаружено по 2 класса специфических антител: у двоих комбинация анти-CENP-B и анти-ScI70 и у одного – анти-CENP-B и анти-PmScI. Число лиц с диффузной и лимитированной формами заболевания было близким (19 и 23 соответственно). У 2 больных была диагностирована ССД без поражения кожи.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ССД были феномен Рейно (у 43 пациентов – 97,7%), язвы на пальцах кистей (20,5%), одышка (84,4%), нарушения глотания и прохождения пищи по пищеводу – дисфагия (50,0%), боли в суставах – артралгии (45,5%), боли и припухание суставов – артриты (25,0%) (табл. 2).

Самыми частыми изменениями, выявленными при капилляроскопии, были мегакапилляры (70,5%). Реже выявлялись геморрагии (50%) и аваскулярные участки (18,2%). Доминирующим рентгенологическим паттерном, определенным по данным ВРКТ, был фибротический тип неспецифической интерстициальной пневмонии – НСИП (43,2%). Клеточный тип НСИП и обычная интерстициальная пневмония (ОИП) выявлены в 13,6% и 11,4% случаев соответственно.

Общая характеристика наблюдаемой когорты

General characteristics of the cohort under examination

Показатель		Число наблюдений	Процент
Пол (женщины,и%)		43	97,7%
Курящие		3	6,8%
Дебютный симптом, отличающийся от феномена Рейно	Артралгии	2	4,5%
	Артрит	8	18,2%
	Дисфагия	3	6,8%
	ИПЛ	3	6,8%
	Кашель	5	11,4%
	Одышка	8	18,2%
	Отёк кистей	3	6,8%
	Склеродерма	7	15,9%
	Другие*	5	11,4%
Клинические проявления ССД при включении в исследование	Феномен Рейно	43	97,7%
	Язвы на пальцах кистей	9	20,5%
	Одышка	37	84,1%
	Артралгия	20	45,5%
	Артрит	11	25,0%
	Дисфагия	22	50,0%
	ИЗЛ	31	71,5%
Выявленные болезнь-специфичные антитела	Анти –Sci70	16	36,4%
	Анти-CENP-B	13	29,5%
	Анти-PmScl	3	6,8%
	Два класса**	3	6,8%
	Не выявлено	9	20,5%
Форма	Диффузная	19	43,2%
	Лимитированная	23	52,3%
	Без кожного вовлечения	2	4,5%
Рентгенологический вариант ИЗЛ	фНСИП	19	43,2%
	кНСИП	6	13,6%
	ОИП	5	11,4%

Анти-Sci70 – антитела к топоизомеразе I, анти-CENP-B – антицентромерные антитела, ИПЛ – интерстициальное поражение лёгких, ИЗЛ – интерстициальное заболевание лёгких, фНСИП – фибротический тип неспецифической интерстициальной пневмонии, кНСИП – клеточный тип неспецифической интерстициальной пневмонии, ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

* – по 1 пациенту с эзофагиальным рефлюксом, фиброзом печени, сухим синдромом, появлением телангиоэктазий и гипертермией

**– пациенты с двумя выявленными классами антител: 2 пациента с антителами анти-CENP-B + анти-Sci70 и 1 пациент с антителами анти-Sci70 и анти PmScl

Результаты наблюдения.

Средняя длительность наблюдения составила 1,37 ±0,666 лет.

Динамика основных показателей прогрессирования.

Changes in key progression factors

Показатель	Изначальный показатель	Динамика показателя	Стандартное отклонение
Объём поражения лёгких, %	20,3±16,3	+2,38	±6,92
ФЖЕЛ, мл	85,3±23,4	+3,61	±15,0
ОФВ1, мл	86,2±21,2	-0,78	±28,3
DLCO, %	57,46±16,6	+10,8	±26,7
SpO2	96,8±2,13	-2,91	±3,88
Расстояние ТШХ	360±118	+23,5	±91,5
SpO2 после теста, %	94,9±4,59	-0,16	±3,88
Одышка по Боргу, баллы	±	-0,15	±2,14

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких, ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой, SpO2 – сатурация

Прогнозирование прогрессирования нарастающего объема поражения легких.

Наличие прогрессирования ИЗЛ считалось достоверным при нарастании объема поражения лёгочной паренхимы по данным ВРКТ более чем на 10%. В наблюдаемой группе достоверное прогрессирование было констатировано у 4 пациентов. Выявлены значимые связи прироста объема поражения легких с возрастом (с прогрессированием ассоциировался более молодой возраст, $p=0,03$), тяжестью феномена Рейно (более тяжёлые варианты ассоциировались с большим приростом объема поражения, $p=0,032$), длительностью заболевания от момента развития феномена Рейно (с прогрессированием ассоциировалась меньшая длительность заболевания $p=0,038$) и расстоянием, пройденным в исходном тесте с 6-минутной ходьбой (меньшее расстояние ассоциировалось с большим приростом объема поражения, $p=0,05$).

Прогнозирование сокращения расстояния, пройденного в тесте шестиминутной ходьбы.

Ввиду того, что расстояние, проходимое в ТШХ, оказалось лучшим функциональным коррелятом объема поражения легочной ткани у пациентов с ССД и ИЗЛ, динамика вышеуказанного показателя была выбрана для прогнозирования прогрессирования ИЗЛ.

Поиск однофакторных связей динамики расстояния в ТШХ выявил, что с ним значимо коррелируют насыщение крови кислородом в покое ($p=0,003$), выраженность одышки по шкале Борга ($p=0,006$), а также изначальная дистанция ТШХ ($p<0,001$). Также с ним связаны наличие антител к топоизомеразе I ($p=0,034$), одышки ($p=0,043$) и наличие дисфагии ($p=0,034$).

Путем обратного пошагового отбора переменных в рамках обобщенной линейной модели, первоначально включавшей все вышеприведенные показатели, была получена модель, включавшая 3 значимых взаимонезависимых предиктора (табл. 3).

В соответствии с построенной моделью наличие дисфагии в среднем ассоциируется со снижением проходимого расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой 51 метр (95% ДИ: -82,5 – -19,5%). При этом наиболее тесную связь демонстрировали наличие антител к топоизомеразе I и исходное расстояние в ТШХ ($p < 0,001$). Так, при наличии антител к Scf70 проходимое расстояние сокращалось на 60,2 метра (95% ДИ: -92,2 – -28,2%). Величина сокращения пройденного расстояния была тем значительнее, чем больше было исходное расстояние. Она возрас-

тала в среднем на 0,32 м на каждый метр исходного показателя.

С целью практического применения представленная модель может быть отображена регрессионной формулой:

$$\Delta S_{\text{ТШХ, прогнозируемое}} = S_{\text{ТШХ}} * 0,32 + 51 * \text{дисфагия} + 60 * \text{анти- Scf70} - 77, \text{ где}$$

$\Delta S_{\text{ТШХ, прогнозируемое}}$ – прогнозируемое уменьшение проходимого расстояния в ТШХ

$S_{\text{ТШХ}}$ – расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой

Дисфагия – принимает значение 1 в случае наличия у пациента жалоб на нарушения глотания и рефлюкс и 0 в остальных.

анти-Scf70 – принимает значение 1 в случае наличия у пациента установленного наличия антител к топоизомеразе I и 0 в остальных.

Обсуждение.

Прогнозирование прогрессирования интерстициального заболевания лёгких является важным элементом ведения пациентов с системной склеродермией. Текущие клинические рекомендации по ведению пациентов с системной склеродермией и выявлению ИЗЛ исходят из необходимости предотвращения прогрессирования поражения лёгких. Открытым остаётся вопрос прогнозирования прогрессирования ИЗЛ на ранних стадиях заболевания с целью выявления когорт пациентов с необходимостью его предотвращения.

При этом количество исследований, анализировавших долю пациентов с прогрессирующим ИЗЛ и выявлявших паттерны прогрессирующего ИЗЛ у разных когорт пациентов, ограничено. Объем выборки пациентов в этих исследованиях также невелик, что ограничивает достоверность оценки. Дополнительным фактором, влияющим на ценность проведённых исследований, является небольшая продолжительность наблюдений – максимум до 24 месяцев. Одно из исследований показало прогностическую значимость снижения ФЖЕЛ и DLCO на когорте 162 пациентов, изучавшейся в течение 2х лет [4]. Другие оценивали влияние паттернов прогрессирования в отношении собственно снижения ФЖЕЛ, экстраполируя результаты на прогрессирование ИЗЛ. При этом были получены данные как о наличии связи ряда показателей (молодой возраст, наличие лёгочной гипертензии, одышки) с динамикой ФЖЕЛ [5], так и об отсутствии такой связи [6]. Анализ наиболее обширного регистра EUSTAR (219 из 811 пациентов с прогрессированием ИЗЛ (27%)) показал отрицательное влияние на прогрессирование лёгких

Таблица 3

Значимые взаимонезависимые предикторы величины снижения проходимого расстояния в тесте шестиминутной ходьбы

Table 3

Significant independent predictors of decreasing in the six-minute walk test walking distance

Параметр	Значимость (p)	B (95% доверительный интервал)
Наличие дисфагии	0,002	-51,0 (95% ДИ: -82,5 — -19,5%)
Наличие антител к Scf70	<0,001	-60,2 (95% ДИ: -92,2 — -28,2%)
Исходное расстояние в ТШХ	<0,001	0,318 (95% ДИ: 0,172 — -0,463%)

Антитела к Scf-70 – антитела к топоизомеразе I

мужского пола, распространенности кожного поражения, определенного по индексу mRSS (modified Rodnan skin score) и наличия симптомов дисфагии или рефлюкса. [7]

В изучаемой нами когорте пациентов не было обнаружено достоверной связи ФЖЕЛ, DLCO, СДЛА, дисфагии и возраста пациентов с прогрессированием интерстициального заболевания лёгких. В то же время была установлена достоверная связь прогрессирования объёма поражения лёгких с длительностью заболевания от феномена Рейно и с исходным пройденным расстоянием в тесте с 6-минутной ходьбе.

Показатели теста с 6-минутной ходьбой являются хорошо воспроизводимыми количественными показателями функционального состояния пациента, сильно коррелирующими с качеством жизни и объемом поражения легочной ткани, что делает их самостоятельной важной целью для поиска предикторов [8].

Таким образом, нами были отобраны маркёры, на которые можно опираться в рамках прогнозирования снижения проходимого расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой. Из них мы отобрали наиболее достоверные: наличие дисфагии, антител к топоизомеразе I и базовое расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой.

Одним из подходов к доинструментальному прогнозированию объёма поражения может быть формирование математических моделей. Так, скрининговым методом прогнозирования прогрессирования интерстициального заболевания лёгких при системной склеродермии, осуществимого на очередном визите к врачу, может стать подсчёт индекса, основанного на показателях теста с шестиминутной ходьбой, жалобах и иммунологической характеристике пациента, произведённой при первичном визите.

Сформированные прогностические модели могут оказаться полезными для формирования тактики ведения конкретных пациентов. Благодаря им можно будет сформировать группы риска прогрессирования заболевания, требующие раннего назначения терапии, предотвращающей его. Также сформированные группы риска могут помочь в распределении пациентов на лиц, требующие более и менее тщательного наблюдения в динамике.

Экстраполяция полученных нами данных на всю популяцию пациентов с ССД требует большой осторожности. Так, в наблюдаемой нами группе пациентов было мало лиц с ранней системной склеродермией, а также больных с тяжелыми инвалидизирующими формами заболевания. Кроме того, ограничением исследования является короткий срок наблюдения, ограниченный двумя визитами. Кроме того, из всех пациентов только четверо имели прогрессирование ИЗЛ более чем на 10 процентов поражения, что дополнительно ограничивало возможности выявления предикторов.

Выводы.

Рентгенологическое прогрессирование интерстициального заболевания легких у пациентов с си-

стемной склеродермией ассоциируется с молодым возрастом пациентов и выраженностью синдрома Рейно. Для прогнозирования снижения функциональных возможностей пациентов с системной склеродермией целесообразен учет наличия дисфагии и антител к топоизомеразе I (анти-Sci-70).

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. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (10): 1809–1815. DOI: 10.1136/ard.2009.114264
2. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (11): 2737–2747. DOI: 10.1002/art.38098
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308–1483ST
4. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (8): 1670–1678. DOI: 10.1002/art.40130
5. Man A, Davidyock T, Ferguson LT, Jeong M, Zhang Y, Simms RW. Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modelling. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54 (8): 1464–1471. DOI: 10.1093/rheumatology/kev016
6. Guler SA, Winstone TA, Murphy D, et al. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15 (12): 1427–1433. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201806–362OC
7. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (2): 219–227. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217455
8. Serra AJ, de Carvalho Pde T, Lanza F, et al. Correlation of six-minute walking performance with quality of life is domain- and gender-specific in healthy older adults. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117359. DOI: 10.1371/journal.pone.0117359
9. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 2019; 20 (1): 13. DOI: 10.1186/s12931-019-0980-7
10. Lambova SN, Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis – state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019; 4 (3): 200–211. DOI: 10.1177/2397198319833486

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ

ШЕПЕЛЬКОВА ГАЛИНА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6854-7932; канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, ул. Яузская ал. д.2. E-mail: g.shepelkova@ctri.ru

ЕВСТИФЕЕВ ВЛАДИМИР ВАСИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-3006-493X; канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, ул. Яузская ал. д.2. E-mail: vladimir_evstifeev@yandex.ru

АДАМОВСКАЯ ЕВГЕНИЯ НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0937-3167; лаборант-исследователь Центра диагностики и лечения микобактериозов легких ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, ул. Яузская ал. д.2. E-mail: janee1709@gmail.com

ШМЕЛЕВ ЕВГЕНИЙ ИВАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1908-5601; докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, ул. Яузская ал. д.2. E-mail: eishmelev@mail.ru

ЕРЕМЕЕВ ВЛАДИМИР ВИТАЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6608-7557; докт. мед. наук, главный научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Россия, 107564, Москва, ул. Яузская ал. д.2. E-mail: yeremeev56@mail.ru

Реферат. Введение. Биомаркеры, предсказывающие вероятность прогрессирования ассоциированного с саркоидозом фиброза легких, остаются неустановленными. Полногеномные исследования ассоциаций и другие генетические исследования последних лет позволили выявить ряд однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с повышенным риском развития, ассоциированного с саркоидозом фиброза легких. Сывороточный ангиотензинпревращающий фермент, растворимый рецептор интерлейкина-2 являются достаточно надежными предикторами активности заболевания при саркоидозе. Установлено, что уровни интерлейкина-5 и, возможно, интерлейкина-7 повышены у пациентов с фибротическим фенотипом саркоидоза. **Цель.** В данном исследовании мы предприняли попытку установить связь между экспрессией ряда некодирующих РНК микроРНК в сыворотке больных саркоидозом легких и вероятностью развития фиброза у этих пациентов. **Материалы и методы.** В исследование вошло 52 человека (32 пациента с саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов с фиброзом и без фиброза, а также 20 человек здоровые лица). Образцы РНК из двух групп больных саркоидозом (с фиброзом и без фиброза) и контрольной группы были проанализированы с помощью ПЦР-аррея. Проверку данных проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты и их обсуждение.** У 12 из 15 пациентов с фиброзом по данным компьютерной томографии органов грудной клетки было выявлено значительное снижение диффузионной способности легких. У 17 пациентов без признаков фиброза по данным компьютерной томографии органов грудной клетки не было значительных изменений и нарушений диффузионной способности легких. Установлена достоверная отрицательная корреляционная связь между miR-15a, miR-150 и уровнем диффузионной способности легких. **Выводы.** Получен набор из нескольких некодирующих РНК- микроРНК (miR-15a, miR-22, miR-106b, miR-107 и miR-150), которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве диагностических маркеров образования фиброза при саркоидозе.

Ключевые слова: саркоидоз, фиброз, микроРНК, диагностический маркер, воспаление

Для ссылки. Шепелькова Г.С., Евстифеев В.В., Адамовская Е.Н., [и др.]. Биологические маркеры фиброобразования у больных саркоидозом легких // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.85–90. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).85-90.

BIOLOGIC MARKERS OF FIBROGENESIS IN PULMONARY SARCOIDOSIS PATIENTS

SHEPELKOVA GALINA S., ORCID ID: 0000-0001-6854-7932; Cand. sc. biol., Senior Researcher, Biotechnology Laboratory, Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute, 2 Yauza al., 107564 Moscow, Russia. E-mail: g.shepelkova@ctri.ru

EVSTIFEV VLADIMIR V., ORCID ID: 0009-0002-3006-493X; Cand. sc. biol., Senior Researcher, Biotechnology Laboratory, Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute, 2 Yauza al., 107564 Moscow, Russia. E-mail: vladimir_evstifeev@yandex.ru

ADAMOVSKAYA EVGENIA N., ORCID ID: 0000-0002-0937-3167; Research Assistant, Center of Mycobacterial Lung Diagnostics and Treatment, Central Tuberculosis Research Institute, 2 Yauza al., 107564 Moscow, Russia. E-mail: janee1709@gmail.com

SHMELEV EVGENIY I., ORCID ID: 0000-0002-1908-5601; Dr. sc. med., Professor, Chief Researcher, Department of Differential Tuberculosis Diagnostics and Extracorporeal Treatment Practices, Central Tuberculosis Research Institute, 2 Yauza al., 107564 Moscow, Russia. E-mail: eishmelev@mail.ru

YEREMEEV VLADIMIR V., ORCID ID: 0000-0001-6608-7557; Dr. sc. med., Chief Researcher, Immunology Department, Central Tuberculosis Research Institute, 2 Yauza al., 107564 Moscow, Russia. E-mail: yeremeev56@mail.ru

Abstract. Introduction. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis still lacks biomarkers to predict progression. Whole-genome association studies and other genetic research over the past few years have identified several single nucleotide polymorphisms that are associated with an increased risk of developing pulmonary fibrosis. In sarcoidosis,

relatively reliable predictors of the disease activity include serum angiotensin-converting enzyme, soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and chitotriosidase. Levels of interleukin-5 and, possibly, interleukin-7 were found to be elevated in patients with a fibrotic phenotype. **Aim.** In the present study, we sought to find the relationship between serum non-coding RNA- microRNA expression in patients with pulmonary sarcoidosis and the likelihood of pulmonary fibrosis developing in these patients. **Materials and Methods.** A total of 52 research subjects (sarcoidosis patients with/without fibrosis and healthy subjects) were included in the study. RNA samples from two groups of sarcoidosis patients (with and without fibrosis) and the control group were analyzed using the PCR Array. TaqMan QRT-PCR Assay was used for data verification. **Results and Discussion.** A significant decrease in the lung diffusion capacity was detected in 12 of 15 patients with chest-CT fibrosis signs. Lung diffusion capacity was normal in 17 patients without any fibrosis signs. There was a significant negative correlation among miR-15a, miR-150, and the level of lung diffusion capacity. **Conclusions.** A set of non-coding RNA- microRNAs, i. e., miR-15a, miR-22, miR-106b, miR-107, and miR-150, was identified that can be further used as diagnostic markers for sarcoidosis fibrosis.

Keywords: sarcoidosis, fibrosis, miRNA, diagnostic marker, inflammation.

For reference: Shepelkova GS, Evstifeev VV, Adamovskaya EN, Shmelev EI, Yeremeev VV. Biologic markers of fibrogenesis in pulmonary sarcoidosis patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(2): 85-90.

DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).85-90.

Введение. Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся эпителиоидно-клеточных гранул, мультисистемным воспалением, и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [1-3]. Данное заболевание широко распространено в мире, одинаково встречается как у мужчин, так у женщин в возрасте от 30 до 50 лет. Пик заболеваемости приходится на 20-29 лет. Хотя оценки варьируются, данные из Великобритании и США указывают на частоту заболеваемости от 5 до 10 случаев на 100 000 в год [4-5]. Распространенность саркоидоза в России колеблется от 3 до 40 случаев на 100 000 в год [6]. В 70% случаев заболевания протекает бессимптомно, но у ряда пациентов (10-20%) в следствие длительно сохраняющегося воспаления, может развиваться фиброз легких [7]. Факторы, повышающие риск развития фиброзных изменений при саркоидозе, до конца не изучены, но считается, что они включают генетическую предрасположенность, факторы окружающей среды и эпигенетические изменения [8-9]. Роль генетических факторов подтверждают случаи семейного саркоидоза [10]. Фибрирование легочной ткани приводит к существенному снижению качества жизни пациентов за счет развития дыхательной недостаточности, что требует назначения дополнительной антифибротической терапии [11]. В настоящее время невозможно сделать надежный прогноз риска развития фиброза для отдельного пациента. По данным компьютерной томографии высокого разрешения фиброзные изменения в легких при саркоидозе располагаются в верхней и средней зонах легких. Большая протяженность фиброза при визуализации ассоциируется с худшим прогнозом [12].

В настоящее время ведутся активные исследования механизмов, лежащих в основе образования фиброза при саркоидозе. Идет поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать и определять раннее начало процесса фибрирования, маркеров, которые могли бы стать ориентиром для раннего назначения антифибротических препаратов, а также служить критерием эффективности химиотерапии.

Некодирующие РНК кодируются 98% геномной ДНК человека. Одним из видов некодирующих РНК

являются микроРНК (miRs). Они регулируют организацию генома, его стабильность и физиологические процессы, поддерживающие клеточный гомеостаз. В последнее время возник большой интерес к miRs в связи с их значительной ролью в развитии воспалительных заболеваний, в том числе саркоидоза. Некоторые из них позиционируются как маркеры активности заболевания [13]. Они также являются важными факторами, влияющими на исход саркоидоза. Показано, что развитие легочного фиброза связано с дисрегуляцией различных miRs [14,15]. В нашем исследовании мы оценили возможность использования ряда miRs в качестве маркеров фиброобразования у пациентов с саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов.

Цель исследования. Выявление маркеров формирования фиброза легких у пациентов с диагнозом саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов.

Материалы и методы. Пациенты. В исследовании были включены 32 человека (17 мужчин и 15 женщин), находившихся на лечении в отделе дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2019 по 2022 гг. с диагнозом хронического саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и легких. Медиана возраста пациентов составила 42 [30,5;53,5] года. По данным КТ ОГК (компьютерная томография органов грудной клетки) больные саркоидозом были разделены на группы: с признаками фиброза (15 человек) и без признаков фиброза (17 человек). Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов от 18 до 60 лет и подтвержденный диагноз саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и легких. Критериями исключения из исследования являлись: наличие активного инфекционного заболевания (в том числе, микобактериальной инфекции); декомпенсация хронических заболеваний различных органов и систем (хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, системные заболевания соединительной ткани); онкологическое заболевание; невозможность выполнения процедур, запланированных в протоколе исследования; беременность или кормление грудью.

Всем пациентам, включенным в исследование, в первые дни пребывания в стационаре проводились

функциональные исследования легких, включающие спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких (DLco) для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания.

В качестве контроля в исследование были включены 20 здоровых доноров. Все пациенты, вошедшие в исследование, подписали форму добровольного информированного согласия до начала исследования. Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» (№1 от 15.01.2017 и 13/1 от 28.12.2021).

От всех пациентов на момент в момент включения в исследование получали 5 мл цельной венозной крови. Сыворотку крови получали центрифугированием при 2000 g в течении 10 минут при +4С. До момента использования сыворотку хранили при -80С.

Выделение РНК. Из сыворотки крови лиц, включенных в исследование, выделяли суммарную РНК при помощи TRIzol LS (ThermoFisher Scientific, США) в соответствии с методикой, описанной ранее [16]. Для оценки амплификации и степени очистки miRs в каждый образец сыворотки до выделения РНК вносили миметик miR *C.elegans* miR-39 (Qiagen GmbH, Германия). Выделенную РНК использовали для исследования экспрессии генов зрелых miRs сыворотки крови (miScript miRNA PCR Arrays (Qiagen GmbH, Германия) и ПЦР в реальном времени.

Исследование экспрессии генов. Профиль экспрессии miRs исследовали при помощи набора miScript miRNA PCR Arrays (Qiagen GmbH, Германия) [1]. Для чего образцы РНК были объединены в 9 пулов: 2 пула – здоровые лица, 2 пула – пациенты с диагнозом саркоидоз без фиброза и 2 пула – пациенты с фибротическим саркоидозом. Каждый пул включал в себя равные объемы РНК от 7 человек. Из полированной РНК для постановки аррея синтезировали кДНК с использованием TaqMan® Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit (ThermoFisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией. Полученные данные анализировали в специальном пакете программ GeneGlobe (Qiagen, США).

ПЦР в реальном времени проводили для определения экспрессии miR-15a, miR-17-5p, miR-22, miR-106b, miR-107, miR-150 и miR-193a с использованием наборов TaqMan miRNA Assays (ThermoFisher Scientific, США). В качестве референс-гена в соответствии с рекомендациями TaqMan® Advanced miRNA Assays User Guide (ThermoFisher Scientific, США) была выбрана miR-186.

Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ GraphPad Prism 8.0.1. с использованием t-test с поправкой на множество Бонферрони. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического критерия Спирмена. Достоверно значимыми считали данные при $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты, которые вошли в исследование, были поделены на группы по данным КТ ОГК (без фиброза и с фиброзом). Типичными рентгенологическими признаками саркоидоза считали наличие симметричной внутригрудной лим-

фаденопатии, двусторонней перилимфатической диссеминации. При развитии фиброза на КТ ОГК определялись такие изменения как: тракционные бронхоэктазы, ретикулярные изменения, «сотовое легкое», уменьшение объема легких, утолщение междольковых перегородок. По данным КТ ОГК у пациентов с саркоидозом без признаков фиброза чаще встречались внутригрудная лимфаденопатия 13 (76,4%) пациентов и перилимфатическая диссеминация в легких 15 (88,2%) человек, тогда как у пациентов с фиброзом в 86,7% случаев (13 пациентов) регистрировались тракционные бронхоэктазы, ретикулярные изменения и «сотовое легкое», что является характерными паттернами легочного фиброза.

В группе пациентов без признаков фиброза лечение не проводилось в связи с сохраненным уровнем диффузионной способности легких и отсутствием признаков активности процесса. В группе с фиброзом 11 пациентов (73,3%) получали терапию системными кортикостероидами, 4 пациента (26,6%) получали комбинированную терапию – системными кортикостероидами и цитостатиками.

Пациенты без фиброза 9 человек (52,9%) предъявляли жалобы на кашель, и 10 пациентов (58,8%) отмечали наличие чувства затрудненного дыхания при нагрузке. У пациентов с легочным фиброзом регистрировался кашель у 6 человек (40%), одышка 2 степени у 6 человек (40%), и одышку 3-4 степени отмечали 9 человек (60%). Оценка одышки проводилась по шкале mMRC. В обеих группах с одинаковой частотой (11,3%) пациенты предъявляли жалобы на слабость, что не позволило провести достоверную статистическую оценку значимости указанных выше симптомов.

При аускультации у 12 пациентов (60%) отмечалось наличие трескучих хрипов в базальных отделах легких, у всех этих пациентов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлены признаки фиброза.

При оценке функции внешнего дыхания нарушения диффузионной способности легких выявлены у пациентов с фибротическим вариантом саркоидоза. У 12 человек (80%) было выявлено значительное снижение диффузионной способности легких – в среднем DLco $38,1 \pm 4,2\%$. У пациентов без признаков легочного фиброза не было выявлено значительных изменений и нарушений диффузионной способности легких - DLco, в среднем, составляла $72,0 \pm 8,1\%$.

Для выявления генов miRs, участвующих в развитии легочного фиброза при саркоидозе, методом ПЦР-аррей был проведен анализ профилей экспрессии зрелых miR у всех пациентов и здоровых лиц, включенных в исследование. В результате анализа были выявлены различия в экспрессии miR как между группами пациентов с диагнозом саркоидоз (без фиброза и с фиброзом) со здоровым контролем, так и между опытными группами (рис. 1). Из рисунка 1Б видно, что у пациентов с фиброзирующим саркоидозом в сравнении с группой здоровых лиц большинство miRs с пониженным уровнем экспрессии. Учитывая ведущую роль miRs в регуляции воспаления в организме, наше наблюдение указывает на

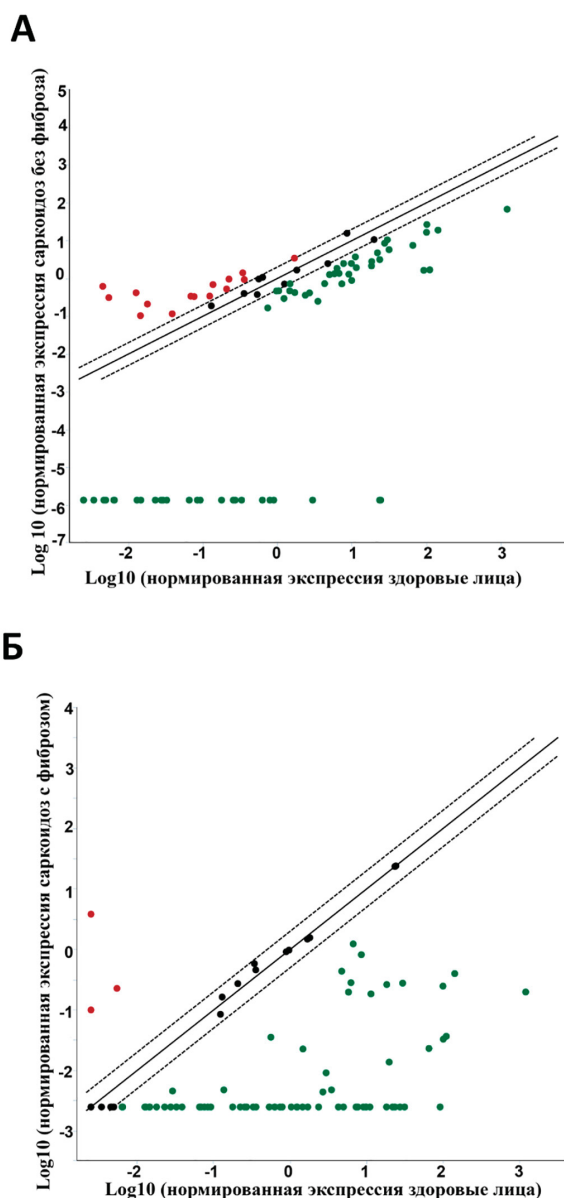


Рисунок 1. Различия профилей экспрессии генов miRs сыворотки крови пациентов с диагнозом саркоидоз в сравнении со здоровыми лицами.

Figure 1. Differences in serum miRs gene expression profiles of sarcoidosis patients as compared to healthy individuals.

Примечание. Данные представлены в виде кратных значений экспрессии генов miRs пациентов с саркоидозом без фиброза по сравнению со здоровым контролем (А) и фибротическим саркоидозом в сравнении со здоровым контролем (Б). Для каждого гена дано медианное значение экспрессии (три независимых повтора на группу) в виде log10. Красные точки – miRs, чей уровень экспрессии повышен по сравнению с группой здоровых лиц; Черные точки – miRs, чья экспрессия достоверно не отличается от таковой в группе здоровых лиц; Зеленые точки – miRs, чей уровень экспрессии понижен по сравнению с группой здоровых лиц; Пунктир – границы области, где значения экспрессии miRs отличаются от таковой в группе здоровых лиц менее чем в 2 раза; Сплошная прямая – значения экспрессии miRs такие же как в группе здоровых лиц.

резкую разбалансировку регуляторных механизмов, способную служить причиной усиления воспалительных реакций и в дальнейшем способствовать фиброобразованию.

По результатам анализа ПЦР-аррея были отобраны miRs чья экспрессия достоверно и максимально различалась как у пациентов с диагнозом саркоидоз в сравнении с группой здоровых лиц, так и между группами пациентов с диагнозом саркоидоз (без фиброза и с фиброзом). Для дальнейшего исследования были выбраны следующие miRs: miR-15a, miR-17-5p, miR-18a, miR-22, miR-106b, miR-107, miR-150 и miR-193a.

Подтверждение результатов ПЦР-аррея проводили методом ПЦР в реальном времени индивидуально у каждого человека, вошедшего в исследование. Было установлено, что для пациентов с саркоидозом без фиброза в сравнении со здоровыми лицами характерна пониженная экспрессия miR-15a, miR-17, miR-22, miR-150, miR-193a и повышенная экспрессия антифибротической miR-107 (рис. 2А). У пациентов с фибротическим саркоидозом в сравнении с группой контроля была достоверно снижена экспрессия miR-15a, miR-17, miR-22, miR-150 и miR-193a (рис. 2Б).

Сравнение экспрессии зрелых miRs в группах пациентов с саркоидозом без фиброза и с фибротическим саркоидозом выявило повышенный уровень экспрессии miR-15a, miR-22, miR-150 и пониженный уровень экспрессии miR-107 в группе пациентов с фиброзом (рис. 3).

Также среди пациентов с саркоидозом мы провели корреляционный анализ между уровнем экспрессии значимых miRs и показателем диффузионной способности легких (DLco) (Таблица 1). Показана достоверная прямая зависимость между уровнем DLco и степенью экспрессии профибротических miR-22 и miR-106b у пациентов без фиброза. Обратная зависимость продемонстрирована для уровня экспрессии miR-15a и miR-150 с DLco также у пациентов с саркоидозом без фиброза.

Таблица 1

Корреляционный анализ (непараметрический критерий Спирмана) между уровнем экспрессии miRs и DLco у пациентов с диагнозом саркоидоз

Table 1

Correlation analysis (non-parametric Spearman's test) between the miRs DLco expression levels in sarcoidosis patients

№	Ген	Саркоидоз без фиброза (r)	Саркоидоз с фиброзом (r)
1	miR-15a	-0,01*	-0,1
2	miR-17	-0,2	0,4
3	miR-22	0,02*	0,7
4	miR-106b	0,02*	0,54
5	miR-107	0,3	0,6
6	miR-150	-0,039*	-0,25

* - p<0,05

Таким образом, нами выявлен ряд miRs, задействованных в фиброобразовании у пациентов с саркоидозом легких и ВГЛУ. Полученные нами

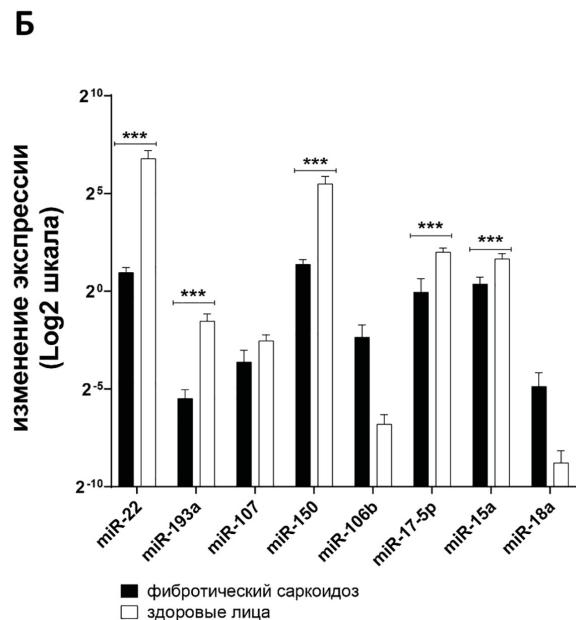
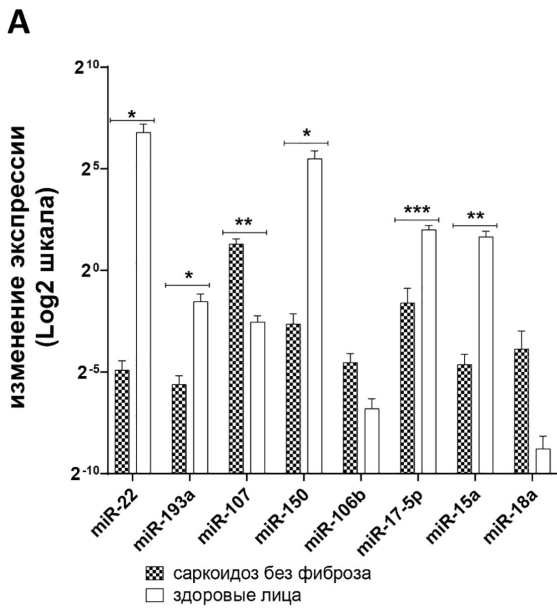


Рисунок 2. Экспрессия генов, кодирующих miRs, в сыворотке крови больных с диагнозом саркоидоз и группы здоровых лиц.
 Figure 2. Expression of miR genes in serum of sarcoidosis patients and a group of healthy individuals.
 Примечание. Саркоидоз без фиброза в сравнении со здоровыми лицами (А), саркоидоз с фиброзом в сравнении со здоровыми лицами (Б). Показаны средние значения \pm SEM. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

данные согласуются с информацией о данных miRs из литературных источников. Так, miR-22 один из факторов дифференцировки фибробластов в миофибробласты [17]. miR-106b – прямая мишень нкРНК, предотвращающей фиброобразование. Однако miR-106b также способна индуцировать фиброз за счет передачи сигналов TGF/SMAD [18]. miR-107, продуцируемая легочными сосудистыми эндотелиальными клетками, может облегчать индуцированный перицитами фиброз, регулируя транс-

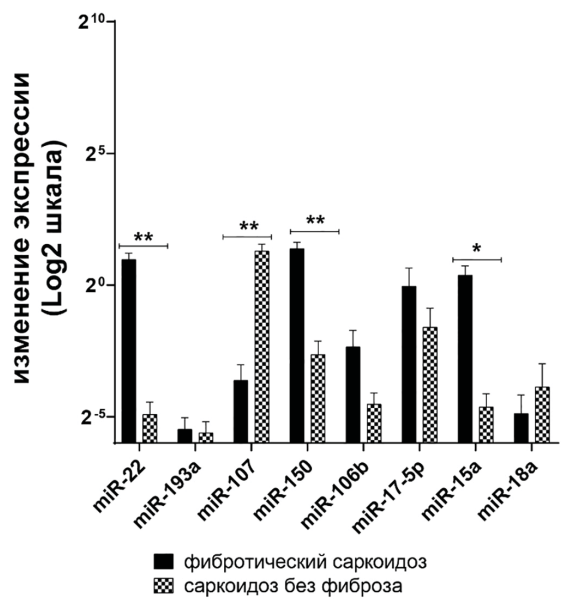


Рисунок 3. Сравнение экспрессия генов, кодирующих miRs сыворотки крови у пациентов с диагнозом саркоидоз с фиброзом и саркоидоз без фиброза.
 Figure 3. Comparison of serum miR-encoded gene expression in patients diagnosed with fibrotic and nonfibrotic sarcoidosis.

Примечания. Приведены средние значения \pm SEM. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

дифференцировку микрососудистых перицитов в миофибробласты, внося таким образом вклад в патогенез легочного фиброза [19]. Показано непосредственное участие miR-150 в развитии фиброза (в эпителиально-мезенхимальном переходе) [20]. miR-15a-5p подавляет воспаление и фиброз перитонеальных мезотелиальных клеток [21]. Участвует в регуляции возникновения и развития фиброза в печени, легких, сердце, почках и других органах, а также системных фиброзных заболеваний, влияя на такие важные клеточные функции, как трансформация клеток, синтез и деградация внеклеточного матрикса, высвобождение медиаторов фиброза [22].

Выводы. По итогам нашего исследования выбран набор из пяти зрелых сывороточных miRs участвующих в фиброобразовании в легких у пациентов с саркоидозом (miR-15a, miR-22, miR-106b, miR-107 и miR-150). Данные miRs в дальнейшем могут быть применены в клинической практике как диагностические маркеры прогрессирования фиброобразования в легочной ткани больных саркоидозом. Корреляционный анализ между уровнем экспрессии miRs в сыворотке крови пациентов с саркоидозом без фиброза и уровнем диффузионной способности легких показал достоверную отрицательную корреляционную связь между miR-15a, miR-150 и уровнем DLco.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № FURE-2022-0010, утвержденной ученым советом ФГБНУ «ЦНИИТ». 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. Айсанов З. Р., Амиров Н. Б., Баранова О. П., [и др.]. Саркоидоз: монография / научный редактор А. А. Визель; Российское респираторное общество. – Москва; Атмосфера, 2010. – 416 с. [Aysanov ZR, Amirov NB, Baranova OP, et al. Vizel AA ed. Sarkoidoz: Monografiya [Sarcoidosis: monograph]. Moskva: Izdatelskiy holding «Atmosfera» [Moscow: Publishing Holding «Atmosphere»]. 2010; 416 p. (in Russ.)].
2. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: e26–e51. DOI: 10.1164/rccm.202002-0251ST
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160 (2): 736-755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
4. Baughman RP, Field S, Costabel U, et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13 (8): 1244-1252. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-760OC
5. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, et al. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91 (2): 183-188. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.10.024
6. Шмелев Е.И. Саркоидоз // Практическая пульмонология. – 2004. – №. 2. – С.3-10. [Shmelev EI. Sarkoidoz [Sarcoidosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical pulmonology]. 2004; 2: 3-10. (in Russ.)].
7. Bonham CA, Streck ME, Patterson KC. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22 (5): 484-491. DOI:10.1097/MCP.0000000000000301
8. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R. et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (5): 389-402. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30064-X
9. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J*. 2016; 48 (6): 1690-1699. DOI: 10.1183/13993003.00477-2016
10. Hoffmann AL, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr*. 2004; 93 (1): 30-36. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00670.x
11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., [и др.]. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению саркоидоза // М-во здравоохранения Российской Федерации, Российское респираторное общество, Общероссийское педиатрическое респираторное общество, Российское научное медицинское общество терапевтов. Москва, 2019. – 47 с. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov Z, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii Rossijskogo respiratornogo obshchestva po diagnostike i lecheniyu sarkoidoza [Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of sarcoidosis]. Moskva: Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, Obshcherossijskoe pediatricheskoe respiratornoe obshchestvo, Rossijskoe nauchnoe medicinskoe obshchestvo terapevtov. [Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Respiratory Society, Russian Pediatric Respiratory Society, Russian Scientific Medical Society of Therapists]. 2019; 47 p. (in Russ.)].
12. Debabrata Bandyopadhyay, Mehdi S. Mirsaeidi. Sarcoidosis-associated pulmonary fibrosis: joining the dots. *European Respiratory Review*. 2023; 32 (169): 230085. DOI: 10.1183/16000617.0085-2023
13. Jazwa A, Kasper L, Bak M, et al. Differential Inflammatory MicroRNA and Cytokine Expression in Pulmonary Sarcoidosis. *Arch. Immunol. Ther Exp*. 2015; 63: 139–146. DOI: 10.1007/s00005-014-0315-9
14. Rajasekaran S, Rajaguru P, Sudhakar Gandhi PS. MicroRNAs as potential targets for progressive pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*. 2015; 6: 254. DOI: 10.1007/s00005-014-0315-914
15. Шепелькова Г.С., Зайцева А.С., Евстифеев В.В., [и др.]. МикроРНК как маркеры фиброзирования у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом // Медицинская иммунология. [Shepelkova GS, Zaytseva AS, Evstifeev VV, et al. MikroRNK kak markery fibrozirovaniya u pacientov s giperchuvctvitel'nyim pnevmonitom [MicroRNAs as fibrosis markers in patients with hypersensitivity pneumonitis]. *Medicinskaya immunologiya* [Medical Immunology (Russia)] (In Russ.)]. Режим доступа: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2913/1830> DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-2913
16. Shepelkova GS, Evstifeev VV, Tarasov RV, et al. MicroRNAs as Biomarkers of Active Pulmonary TB Course. *Microorganisms*. 2023; 11: 626. DOI: 10.3390/microorganisms11030626
17. Kuse N, Kamio K, Azuma A, et al. Exosome-Derived microRNA-22 Ameliorates Pulmonary Fibrosis by Regulating Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation in Vitro and in Vivo. *J Nippon Med Sch*. 2020; 87 (3): 118-128. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-302
18. Gong L, Zhu L, Yang T. Fendrr involves in the pathogenesis of cardiac fibrosis via regulating miR-106b/SMAD3 axis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 524 (1): 169-177. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.01.062
19. Wang YC, Xie H, Zhang YC, et al. Exosomal miR-107 antagonizes profibrotic phenotypes of pericytes by targeting a pathway involving HIF-1 α /Notch1/PDGFR β /YAP1/Twist1 axis in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021; 320 (2): H520-H534. DOI: 10.1152/ajpheart.00373.2020
20. Chen ML, Fan L, Huang GR, Sun ZF. Knockdown of miR-150-5p reduces hypoxia-induced autophagy and epithelial-mesenchymal transition of endometriotic cells via regulating the PDCD4/NF- κ B signaling pathway. *Cytokine*. 2023; 162: 156086. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156086
21. Shang J, He Q, Chen Y, et al. miR-15a-5p suppresses inflammation and fibrosis of peritoneal mesothelial cells induced by peritoneal dialysis via targeting VEGFA. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (6): 9746-9755. DOI: 10.1002/jcp.27660
22. Wen D, Zhang H, Zhou Y, Wang J. The Molecular Mechanisms and Function of miR-15a/16 Dysregulation in Fibrotic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (24): 16041. DOI: 10.3390/ijms232416041

ПЕРИКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

БОРОДУЛИНА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3063-1538, AuthorID: 651365, SPIN-код: 9770-5890, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443020, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: borodulinbe@yandex.ru

ЖИЛИНСКАЯ КРИСТИНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-4209-3025; ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. Тел.: +7(937)6689435. E-mail: kristizhilinskay@gmail.com

ТАЛАГАЕВ ДАНИИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1593-0473; студент, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. Тел.: +7(960)3230939. E-mail: dtalag@mail.ru

ШЕРСТНЕВ АНТОН ВАЛЕНТИНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1479-6535; студент, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. Тел.: +7(927)3758524. E-mail: Sherstnev.771@mail.ru

Реферат. Введение. ВИЧ-инфекция, несмотря на предпринимаемые меры, продолжает свое распространение во всем мире. Неблагоприятное течение заболевания часто обусловлено наличием сопутствующей патологии. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией туберкулез является наиболее распространенным заболеванием, формируя коморбидное состояние «ТБ/ВИЧ», достигающее в некоторых субъектах РФ более половины от всех случаев впервые выявленного туберкулеза. В последние годы в связи с увеличением сроков жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии постепенно начинают занимать значимое место сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего инфекционные перикардиты. **Цель исследования** – обзор и анализ публикаций, рассматривающих инфекционные перикардиты, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом.

Материалы и методы: Проведен системный поиск публикаций, в которых рассмотрены возможные ассоциации между поражением перикарда, ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Проведен поиск публикаций по электронным базам PubMed, www.pubmed.gov; MEDLINE, www.ncbi.nlm.nih.gov; Российская научная база данных eLIBRARY, https://www.elibrary.ru. Предпочтение отдавали мета-анализам или систематическим обзорам, из анализа исключали исследования с повторяющимися материалами.

Результаты и их обсуждение. Публикации по направлению исследований эпидемиологии инфекционных перикардитов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом представлены в мире авторами разных стран. В России тема практически не изучена. Для развития перикардитов имеют значение как вирус иммунодефицита человека, так и микобактерия туберкулеза. Туберкулезный перикардит, являясь редким проявлением туберкулеза, как правило, отражает тяжесть заболевания и неблагоприятный прогноз. При необъяснимых случаях перикардиального выпота в план дифференциального диагноза целесообразно включить обследование на ВИЧ-инфекцию. **Выводы.** Диагностика перикардита требует мультидисциплинарного подхода, поздняя его диагностика имеет неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: туберкулез, перикардит, ВИЧ-инфекция, микобактерия туберкулеза, тампонада сердца.

Для ссылки. Е.А. Бородулина, К.В. Жилинская, Д.А. Талагаев, А.В. Шерстнев. Перикардит, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С. 91–97. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).91-97.

HIV- AND TUBERCULOSIS-ASSOCIATED PERICARDITIS

BORODULINA ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-3063-1538; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russia. E-mail: borodulinbe@yandex.ru

ZHILINSKAYA KRISTINA V., ORCID ID: 0000-0003-4209-3025; Resident Physician at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russia. Tel.: +7(937)6689435. E-mail: kristizhilinskay@gmail.com

TALAGAEV DANIIL A., ORCID ID: 0000-0003-1593-0473; Student, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russia. Tel.: +7(960)3230939. E-mail: dtalag@mail.ru

SHERSTNEV ANTON V., ORCID ID: 0000-0002-1479-6535; Student, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russia. Tel.: +7(927)3758524. E-mail: Sherstnev.771@mail.ru

Abstract. Introduction. HIV infection, despite the measures taken, continues to spread throughout the world. Unfavorable course of diseases is often determined by some concomitant pathologies. Among HIV-infected patients, tuberculosis is the most common disease forming the comorbid condition named “TB/HIV” that reaches more than a half of all the cases of newly diagnosed tuberculosis in some regions of Russia. In recent years, due to the increase in the HIV-infected patients’ life expectancy based on antiretroviral therapy, cardiovascular diseases, such as primarily infectious pericarditis, are gradually beginning to hold a significant place. **Aim:** To select and analyze publications dealing with HIV- and tuberculosis-associated infectious pericarditis. **Materials and Methods.** A systematic search was conducted

for publications that examined possible associations between pericardial damage, HIV infection and tuberculosis. A search of publications was carried out in the electronic databases PubMed, www.pubmed.gov; MEDLINE, www.ncbi.nlm.nih.gov; and Russian scientific database eLibrary, <https://www.elibrary.ru>. Preference was given to meta-analyses or systematic reviews, and studies with duplicate materials were excluded from the analysis. **Results and Discussion.** Publications on the epidemiology of infectious pericarditis associated with HIV infection and tuberculosis in the world and Russia are presented by authors from different countries; both the human immunodeficiency virus and mycobacterium tuberculosis are important for the development of pericarditis. Tuberculous pericarditis, being a rare manifestation of tuberculosis, usually reflects the severity of the disease and an unfavorable prognosis. In cases of unexplained pericardial effusion, it is advisable to include testing for HIV infection in the differential diagnosis plan. **Conclusions.** Diagnosis of pericarditis requires a multidisciplinary approach; late diagnosis has an unfavorable prognosis.

Keywords: tuberculosis, pericarditis, HIV infection, Mycobacterium tuberculosis, cardiac tamponade.

For reference: Borodulina EA, Zhilinskaya KV, Talagaev DA, Sherstnev AV. HIV- and tuberculosis-associated pericarditis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(2): 91-97. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).91-97.

Введение. Актуальность проблемы распространения таких инфекционных заболеваний, как ВИЧ-инфекция и туберкулез, все еще остаются приоритетными в здравоохранении. За последние десять лет сочетанная патология ВИЧ-инфекции и туберкулеза практически формирует новое заболевание, «ТБ/ВИЧ», достигающее в некоторых субъектах РФ более половины от всех случаев впервые выявленного туберкулеза. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией туберкулез является основной причиной смерти. Неблагоприятное течение заболеваний часто обусловлено наличием сопутствующей патологии. Наблюдается неуклонное увеличение частоты развития вторичных, соматических и психоневрологических заболеваний у лиц, живущих с ВИЧ, обусловленных наличием и прогрессированием специфической иммуносупрессии. В последние годы, в связи с увеличением сроков жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии, постепенно начинают занимать значимое место сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), прежде всего перикардиты.

Цель исследования – отбор и анализ публикаций, рассматривающих перикардиты, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом.

Материалы и методы: Проведен системный поиск публикаций, в которых рассмотрены возможные ассоциации между поражением перикарда, ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Определены критерии поиска в соответствии со схемой PICO: популяция (P) – пациенты с перикардитом, интервенция (I) – диагностические мероприятия (лабораторная диагностика, рентгенография, молекулярно-генетические методы и т.д.); компаратор (C) – пациенты с перикардитом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом; результаты (O) – общие механизмы развития патологии, диагностические критерии, исходы и осложнения заболевания. **Базы данных, в которых проведен поиск публикаций:** Электронные базы данных PubMed, www.pubmed.gov; MEDLINE, www.ncbi.nlm.nih.gov; Российская научная база данных eLIBRARY, <https://www.elibrary.ru>. По первоначальному поисковому запросу в базе данных PubMed было найдено 42 публикации, в базе данных MEDLINE – 7, eLIBRARY – 9. В анализ вошли 32 зарубежные статьи и 11 из российской базы публикаций, соответствующих критериям. В анализ включены публикации по направлению исследований по изучению перикардитов, ассо-

цированных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в мире и России; исследования на английском или русском языках, отражающих степень доказательности отобранных работ. Предпочтение отдавали мета анализам или систематическим обзорам, из анализа исключали исследования с повторяющимися материалами.

Результаты и их обсуждение. Перикард представляет из себя ёмкость с жидкостью, ограниченную со стороны миокарда серозно-висцеральным слоем и наружным фиброзно-париетальным слоем. Благодаря такому строению обеспечивается фиксация сердца и его безопасность [1]. Нарушение защитной функции, проявляющееся воспалительным процессом, называется перикардитом. Встречаемость острого перикардита в развитых странах, согласно опубликованным данным, варьирует от 27,7 до 168/100 тыс. человек в год [2].

Перикардиты, как большинство воспалительных процессов, делятся на острый, подострый хронический. Острым считают перикардит длительностью до 4 недель, при этом выпот в перикард может и отсутствовать, подострый более 4-х недель, но менее 3-х месяцев, хронический продолжается более 3-х месяцев. Выделяют постоянный перикардит – перикардит с систематично рецидивирующими симптомами заболевания, частота встречаемости которого в среднем составляет 50% случаев среди пациентов с рецидивами. По данным Финского регистра, частота госпитализаций с диагнозом острый перикардит составляет около 3,3/100 тыс. человек ежегодно. При этом рецидивное течение по данным различных источников формируется от 20 до 50% лиц, перенесших острый перикардит. Выделяют констриктивный перикардит, когда происходит фибринозное утолщение и кальцификация как париетального, так и висцерального листков перикарда. Такие изменения могут привести к нарушению диастолического наполнения сердца, встречается реже [2-4].

Этиология перикардита разделяется на инфекционную (вирусная или бактериальная); и неинфекционную (системные заболевания, рак, после операций на сердце). Большой частью причин перикардитов являются идиопатическое и вирусное происхождение [5].

Перикардиты отличаются большим разнообразием как по этиологии, так и по клиническим проявлениям, зависящим от множества факторов. В случаях, когда перикардиты характеризуются выраженным

перикардиальным выпотом, воспалением, то ассоциируются с состояниями, угрожающих жизни [4,5].

По количеству выпота в перикардиальную полость выделяют малый, при объеме выпота 250-350 мл и расхождении листков перикарда менее 10 мм; умеренный около 450-550 мл выпота и расхождении листков на 10–20 мм; большой при выпоте более 700 мл и расхождении листков перикарда на 21–25 мм; очень большой при объеме выпота более 950 мл, расхождении листков перикарда более 25 мм. При больших выпотах может возникнуть симптом «качающегося сердца» [6]. При большом количестве перикардиального выпота в полости перикарда может быть быстрое по времени сдавление сердца. Происходит тампонада сердца, это жизнеугрожающее состояние, являющееся осложнением острого и рецидивирующего перикардита [4].

На развитие перикардитов влияние имеют как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), так и микобактерия туберкулеза (МБТ). Небольшая часть антиретровирусных препаратов косвенно влияют на увеличение частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) [7,8].

Долгое время считали, что при ВИЧ сердечно-сосудистая система поражается редко. Со временем стали появляться данные о поражениях сердца, выявляемых при патологоанатомических исследованиях. По данным [9,10] на аутопсии более чем у 60% погибших от СПИДа в патологический процесс вовлечены сердце и сосуды. Полагают, что в настоящее время наиболее значимыми видами поражения ССС у больных ВИЧ-инфекцией являются: перикардит, миокардит, дилатационная кардиомиопатия, инфекционный эндокардит, легочная артериальная гипертензия, заболевания коронарных артерий, венозный тромбоз и эмболии, злокачественные новообразования с вовлечением сердца [7].

Кардиологические жалобы могут быть первыми симптомами при обращении к врачу, но трудности диагностики могут быть связаны с низкой осведомленностью врачей о кардиопатологии у пациентов с ВИЧ [5, 11]. Перикардит в настоящее время является причиной 0,1% всех госпитализаций и 5% экстренных, главным симптомом которых является боль в грудной клетке [1]. Смертность же от острого перикардита в условиях стационара на фоне адекватной терапии – 1,1% и увеличивается у пожилых пациентов, а также при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний и факторов риска [4,11].

Частота встречаемости перикардитов с возрастом становится выше, прежде всего это перикардиальные выпоты, обусловленные сердечной недостаточностью, острым инфарктом миокарда (синдром Дресслера), встречаются уремиические, неопластические, реактивные и специфические перикардиты, возникают после хирургических вмешательств на сердце, при приеме некоторых лекарственных препаратов [4].

У лиц молодого возраста перикардиты чаще идиопатические, могут быть вирусной и бактериальной, и в том числе туберкулезной этиологии [5]. Перикардит, являясь проявлением различных инфекционных

заболеваний, аутоиммунных процессов, болезней соединительной ткани редко влияет на основное заболевание, только в 10% вызывает значимые гемодинамические изменения [1].

При анализе эпидемиологии перикардита в развитых странах придерживаются теории вирусной этиологии, а в развивающихся странах частой причиной считают микобактерию туберкулеза (МБТ) [10]. С конца 50-х годов 20-го века актуальна была вирусная теория заболевания, однако после появления молекулярно-генетических исследований мнение ученых поменялось. Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) внесло коррективы в лидирующую роль вирусной инфекции в этиологии перикардита, характерной в основном для острого перикардита. В случае идиопатического рецидивирующего перикардита (ИРП) выявить инфекционный агент в большинстве случаев не удастся. Рядом авторов отмечено, что при ИРП в 95% сохраняются нормальными показатели лимфоцитов и наблюдается абсолютный нейтрофилез, тогда как для вирусной инфекции характерен лимфоцитоз, в ряде случаев лимфотропные вирусы приводят к лимфо- и нейтропении, что идет в разрез с клиникой ИРП. Уточнение патогенетических механизмов, лежащих в основе ИРП, продолжается [2,6].

Несмотря на большие усилия в борьбе с ВИЧ-инфекцией, продолжается прогрессирование ее эпидемии, при этом она все так же оказывает значительное влияние как на заболеваемость, так и смертность от туберкулеза (ТБ) [12].

При накоплении данных обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечено, что одним из наиболее распространенных поражений ССС является поражение перикарда. Так как основным диагнозом у пациентов в стадии выраженного иммунодефицита является туберкулез, то одной из проблем для специалистов стран с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции стал туберкулезный перикардит на фоне ВИЧ-инфекции [7,8]. У большего количества (59%) больных ВИЧ-инфекцией без жалоб, при скрининговом ультразвуковом исследовании находили различные структурные изменения сердца. В большей степени поражался клапанный аппарат, так же встречался фиброз створок, уплотнение основных сосудов сердца, отходящих от него [9,10].

Воспаление перикарда при продвинутых стадиях иммунодефицита не выставлялся как отдельный диагноз «перикардит», а входил в симптомокомплекс ВИЧ-инфекции, что не позволяет представить истинную картину проблемы. Исследования поражений сердечно-сосудистой системы, связанных с ВИЧ, проводятся преимущественно в Европе и Северной Америке. По оценкам из 37,9 миллионов случаев ВИЧ во всем мире, 25,6 миллионов живут в африканских странах [13,14]. В этих странах при высоком уровне распространения ВИЧ и ограниченном доступе к антиретровирусной терапии (АРВТ) среди заболеваний сердца доминирующими формами являются перикардиальный туберкулез и кардиомиопатия [15]. В настоящее время проблема активно изучается в Центральной Африке, но механизмы

ССЗ, ассоциированные с ВИЧ и туберкулезом, могут быть аналогичными, независимо от географического положения. Многочисленные сообщения об инфарктах миокарда у молодых ВИЧ-инфицированных пациентов вызывают беспокойство по поводу преждевременной ишемической болезни сердца (ИБС) [10].

Вероятность перикардитов туберкулезной этиологии выше в регионах с высокими показателями распространенности туберкулеза легких [16-20].

Туберкулезный перикардит (ТП) – специфическое поражение серозной оболочки сердца, париетального листка перикарда. Возникает при проникновении МБТ в полость перикарда гематогенным, лимфогенным и контактным путем из пораженных туберкулезом органов средостения. ТП часто встречается у пациентов с ослабленным иммунитетом или у иммунокомпетентных пациентов в эндемичных регионах, преимущественно у лиц молодого возраста, чаще у мужчин [15,21,22]. ТП, являясь редким проявлением туберкулеза, как правило, отражает тяжесть заболевания и неблагоприятный прогноз [16, 23-27].

ТП крайне трудно диагностировать, что связано с трудностью получения биоматериала для бактериологического исследования, низкой чувствительностью иммунологических тестов [28-30]. Поражение перикарда диагностируется всего от 1% до 4% пациентов с туберкулезом легких. За последние 10 лет молекулярно-генетические методы позволили добиться значительных успехов в повышении эффективности верификации туберкулеза [31-33]. Однако, пациентам с перикардитами, ввиду низкой настороженности врачей и отсутствием специфических признаков, молекулярно-диагностические тесты не назначаются [3,33,34]. Диагноз «туберкулезный перикардит» верифицируется при обнаружении микобактерий туберкулеза в перикардальной жидкости, гистологическом срезе перикарда или при подтверждении туберкулеза в другом органе у пациентов с необъяснимым перикардитом. Вероятный или предполагаемый диагноз основан на доказательстве туберкулеза в других органах у пациентов с необъяснимым перикардитом, лимфоцитарным экссудатом перикарда с повышенными биомаркерами туберкулезной инфекции и/или соответствующем ответе на проведение химиотерапии туберкулеза [34]. Туберкулез распространяется на перикард тремя механизмами. Первый механизм распространения – ретроградно из медиастинальных, паратрахеальных и перибронхиальных лимфатических узлов, второй – гематогенный, при первичном туберкулезе и третий механизм распространения прямым путем из паренхимы легкого или пораженной плевры [1,27]. ТП может проявляться как острый перикардит с выпотом и без него; рецидивирующего бессимптомного, острого, подострого или хронического сдавливающего перикардита; кальцификации перикарда. Туберкулез является причиной примерно 4% случаев острого перикардита, 7% случаев тампонады сердца и 6% случаев констриктивного перикардита. При туберкулезе

легких в сочетании с туберкулезным перикардитом уровень смертности достигает 90% без правильного лечения и диагностики и снижается до 12% при своевременной диагностике и лечении [23]. ТП чаще является проявлением токсикоаллергического процесса при наличии туберкулезной инфекции в организме; большое скопление экссудата в перикарде объясняется воспалительной реакцией на туберкулопротеины, микобактерии туберкулеза практически не выявляются [25,26]. Клиническая картина перикардитов туберкулезной этиологии имеет особенности, характерные для внелегочного туберкулеза, развивается при наличии процесса другой локализации или перенесших туберкулез в анамнезе, клиника слабо выражена, боли в области сердца слабо выраженного характера, пациенты редко обращают внимание на эти проявления. Заболевание имеет длительное течение [6]. ТП представляет значительную диагностическую трудность для врачей, при поздней диагностике является причиной смерти от 17 до 40% [21,31].

Эпидемия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) связана с ростом всех форм внелегочного туберкулеза, включая ТП [31]. ВИЧ изменил эпидемиологию, клинику, перикардитов. Число случаев перикардитов резко возросло в эндемичных по туберкулезу районах мира, где широко распространена ко-инфекция ВИЧ/ТБ. Имеются данные, что на стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) 45-66% пациентов имеют поражение сердца [10]. Распространение МБТ преимущественно происходит через лимфатические узлы, у ВИЧ-положительных чаще гематогенный путь, что ведет к генерализации процесса [27].

Перикардит, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом является более агрессивным заболеванием с большей степенью поражения миокарда. В этом случае у таких пациентов возникают крупные перикардальные выпоты с более частыми нарушениями гемодинамики и значимыми изменениями сегмента ST на электрокардиограмме. ВИЧ изменяет естественное течение и исходы ТП. Механизмы дисфункции миокарда при ВИЧ-ассоциированном ТП до сих пор не известны [32].

В странах со значительным распространением ТБ он является причиной клинически значимого перикардального выпота более чем у 90% ВИЧ-позитивных и у 50-70% ВИЧ-негативных пациентов [22]. При отсутствии лечения формируется так называемый «гнойный» перикардит, который и приводит к летальному исходу [35].

Первым шагом в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний является эхокардиограмма; рекомендуется использовать несколько модальностей изображения в зависимости от предполагаемого места воспаления [5, 37, 38].

Основное значение в диагностике перикардитов имеет магнитно-резонансная томография (МРТ), как неинвазивный радиологический метод. Кардиальный магнитный резонанс (КМР) имеет значительное преимущество перед эхокардиографией для обнаружения, характеристики и оценки

сердечно-сосудистых аномалий. В сочетании с клинической картиной отслеживание признаков и параметрической визуализации МРТ может помочь в раннем выявлении перикардитов и служить заменой эндомикардиальной биопсии и приводит к более быстрой диагностике [28,36].

Тампонада сердца, как наиболее опасное для жизни осложнение, дополнительно диагностируется по клиническим признакам снижения артериального давления, повышения давления в яремных венах, приглушения тонов сердца при аускультации и парадоксального пульса [23].

Наиболее важным для диагностики перикардитов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, помимо данных эхокардиографии и МРТ, является верификация туберкулеза как легких, так и туберкулеза внелегочной локализации, а также подтверждение ВИЧ-инфекции у пациента.

Вспомогательными диагностическими методами для подтверждения туберкулеза могут быть определение уровня аденозиндезаминазы (АДА), гамма-интерферона и тест ПЦР [22]. У пациентов с туберкулезным перикардитом при повышении количества CD 4⁺ -лимфоцитов уровень АДА \geq 40 ЕД/л., при выраженном снижении числа CD4⁺ клеток у ВИЧ-позитивных пациентов АДА < 30 ЕД/л. Уровни АДА выше в случаях с гистологическими признаками гранулематозного воспаления, чем в случаях с серозно-фибринозным перикардитом [36].

Иммунный ответ организма при поражении перикарда на фоне туберкулеза характеризуется профиброзным иммунным ответом с низкими уровнями AcSDKP, высокими уровнями γ -интерферона и IL-10 в перикарде и высокими уровнями TGF- β и IL-10 в крови [36].

Описаны проявления ТП при МРТ с усилением гадолинием и подчеркнута ценность этого метода для ранней диагностики [36]. Так же существует метод диагностики туберкулезного перикардита с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксигликозой (18F-FDG), получивший положительные результаты. Здесь подчеркивается ценность 18F-FDG-PET для демонстрации туберкулезного поражения перикарда, а также распространения и активности заболевания [39].

Заключение. При увеличении продолжительности жизни и контролируемом лечении пациентов с ВИЧ, появляются заболевания, не являющиеся специфичными для ВИЧ. Одними из таких заболеваний являются перикардиты. Несмотря на появление данных о поражениях перикарда при ВИЧ/ТБ, эпидемиологических данных в настоящее время нет. Поиск литературы дал результаты по публикациям, в основном, зарубежных авторов. Авторы доказывают, что перикардит, миокардит и эндокардит имеют прямую этиологическую связь с ВИЧ-инфекцией. При необъяснимых случаях перикардального выпота в план дифференциального диагноза целесообразно включить обследование на ВИЧ-инфекцию. В России данных по изучению перикардитов, ассоциированных с ВИЧ инфекцией и туберкулезом, в доступной литературе представлены единичными

примерами. В России, несмотря на достижения в борьбе как с ВИЧ, так и с ТБ, проблема сочетанной патологии ВИЧ/ТБ, включающей создание новых способов диагностики и терапии, имеет высокую актуальность. Изучение данной темы соответствует приоритетам Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы принимали участие в разработке концепции, дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. **Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. JAMA. 2015; 314 (14):1498–506. DOI:10.1001/jama.2015.12763
2. Мячикова В.Ю., Титов В.А., Моисеева О.М. [и др.]. Идиопатический рецидивирующий перикардит – смена парадигмы? // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 11. – С.155–163. [Myachikova VYu, Titov VA, Moiseeva OM, et al. Idiopaticheskiy recidiviruyushhij perikardit – smena paradigm? [Idiopathic recurrent pericarditis – a paradigm change?] Rossiiskiy cardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2019; 24(11): 155–163. (In Russ)].
3. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Pericardial effusion. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2021; 47 (1): e20200587. DOI:10.36416/1806–3756/e20200587
4. Косоногов А.Я., Немирова С.В., Поздышев В.И. [и др.]. Жизнеугрожающие состояния при перикардитах различной этиологии: диагностика и лечение // Медицинский альманах. – 2019. – № 2, вып. 59. – С.40–45. [Kosonogov AY, Nemirova SV, Pozdyshev VI, et al. [Zhizneugrozhayushchie sostoyaniya pri perikarditah razlichnoj etiologii: diagnostika i lechenie [Life-threatening conditions in pericarditis of various etiology: diagnosis and treatment] Medicinskiy almanach [Medical Almanac]. 2019; 59(2): 155–163. (In Russ)].
5. Stepniak D, Zechowicz M, Moczulska B, et al. Inflammation of Pericardial Transverse Sinus Leading to Suspicion of Takayasu Syndrome. Am J Case Rep. 2022; 23: e937196. DOI: 10.12659/AJCR.937196.PMID: 36367847
6. Гиляревский С.Р. Диагностика и лечение заболеваний перикарда: современные подходы, основанные на доказательной информации и клиническом опыте: монография, М.: МедиаСфера, 2004. – 132 с. [Gilyarevskiy SR. Diagnostika i lechenie zabolevanij perikarda: sovremennye podhody, osnovannye na dokazatel'noj informacii i klinicheskom opyte. monografiya [Diagnosis and treatment of pericardial diseases: modern approaches based on evidence-based information and clinical experience: monograph]. Moskva: MediaSfera [Moscow: Mediasphere]. 2004; 132 p. (In Russ)].

7. Улюкин И.М. Перикардит в динамике ВИЧ-инфекции // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 1. – С.35–40. [Ulyukin IM. Perikardit v dinamike VICH–infekcii [Pericarditis in the dynamics of HIV infection]. Izvestiya Rossiiskoi voenno–meditsinskoi akademii [News of the Russian Military Medical Academy] 2018; 37(1): 35–40. (In Russ.)].
8. Triant VA. Cardiovascular disease and HIV infection. Current HIV/AIDS reports. 2013; 10 (3): 199–206. DOI:10.1007/s11904–013–0168–6
9. Филиппов П.Г., Кускова Т.К., Еремускина Я.М. [и др.]. Изменения структуры летальных исходов ВИЧ-инфицированных в Москве по мере развития эпидемии ВИЧ-инфекции // Московская медицина. – 2019. – № 6, вып. 34. – С.101. [Filippov PG, Kuskova TK, Eremushkina YM, et al. Izmeneniya struktury letal'nyh iskhodov VICH–inficirovannyh v Moskve po mere razvitiya epidemii VICH–infekcii [Changes in the structure of fatal outcome of HIV–infected persons in Moscow as the HIV epidemic develops]. Moscow: Medicine [Moscow: Medicine]. 2019; 34(6): 101. (In Russ)].
10. Cotter BR. Epidemiology of HIV cardiac disease. Progress in cardiovascular diseases. 2003; 45 (4): 319–326. DOI:10.1053/pcad.2003.5
11. Chaves AA, Mihm MJ, Basuray A, Baliga R, et al. HIV/AIDS-related cardiovascular disease. Cardiovascular toxicology. 2004; 4 (3): 229–242. DOI:10.1385/ct.4:3:229
12. Болдузева С.А., Чурина М.В., Малаева Е.Г. [и др.]. Туберкулезный перикардит у пациента с ВИЧ-инфекцией // Медицинские новости. – 2022. – № 9, вып. 36. – С.33–35. [Bolduzeva SA, Churina MV, Malaeva EG, et al. Tuberkuleznyj perikardit u pacienta s VICH–infekciej [Tuberculous pericarditis in a patient with HIV infection]. Medicinskie novosti [Medical news] 2022; 336(9): 33–35. (In Russ)].
13. Syed FF, Sani MU. Recent advances in HIV-associated cardiovascular diseases in Africa. Heart. 2013; 99 (16): 1146–53.
14. Ntsekhe M, Mayosi BM. Cardiac manifestations of HIV infection: an African perspective. Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2009; 6 (2): 120–7.
15. So–Armah K., Benjamin LA., Bloomfield GS., Feinstein MJ., Hsue P, et al. HIV and cardiovascular disease. The lancet; HIV. 2020; 7 (4): e279–e293. DOI: 10.1016/S2352–3018(20)30036–9
16. Мордык А.В., Калинина И.Ю., Котов И.И. [и др.]. Случай туберкулезного перикардита на фоне ВИЧ-инфекции и COVID–19 // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, вып. 3. – С.18–22. [Mordyk AV, Kalinina IU, Kotov II, et al. Sluchaj tuberkuleznogo perikardita na fone VICH–infekcii i COVID–19 [A case of tuberculous pericarditis due to HIV infection and COVID–19]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2022; 100 (3):18–22. (In Russ)]. DOI: 10.21292/2075–1230–2022–100–3–18–22
17. Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Калинин А.В. [и др.]. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ // Туберкулез и болезни легких. – 2018. –Т. 96, вып. 12. – С.64–65. [Vdoushkina ES, Borodulina EA, Kalinkin AV, et al. Tuberkulez u bol'nyh VICH–infekciej v regione s vysokim rasprostraneniem VICH [Tuberculosis in patients with HIV infection in a region with high prevalence of HIV]. Tuberkulez i bolezni lyogkih [Tuberculosis and lung diseases]. 2018; 96(12): 64–65. (In Russ)].
18. Бородулина Е., Вдоушкина Е., Инькова А. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией // Врач. – 2020. – Т. 31, № 1. – С.37–43. [Borodulina E, Vdoushkina E, In'kova A. Tuberkulez legkih u bol'nyh VICH–infekciej [Tuberculosis of the lungs in patients with HIV infection]. Vrach [Doctor]. 2020; 31(1): 37–43. (In Russ)].
19. Zagdyn ZM, Nechaeva OB, Sterlikov SA, et al. HIV and HIV/TB coinfection: cluster distribution of regions in the northwestern federal district of Russia. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2022; 14 (3): 77–85.
20. Bentzon AK, Lundgren JD, Podlekareva D, Kirk O, Panteleev A, et al. Healthcare delivery for HIV-positive people with tuberculosis in Europe. HIV Medicine. 2021; 22 (4): 283–293. DOI: 10.1111/hiv.13016
21. Chang SA. Tuberculous and Infectious Pericarditis. Cardiology clinics. 2017; 35 (4): 615–622. DOI: 10.1016/j.ccl.2017.07.013
22. Méndez–Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co–infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. Scandinavian journal of immunology. 2017; 86 (2): 76–82. DOI:10.1111/sji.12567
23. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. American family physician, 2005; 72 (9): 1761–1768.
24. Echeverri D, Matta L. Pericarditis tuberculosa. Biomedica. 2014; 34 (4): 528–534. DOI: 10.1590/S0120–41572014000400005
25. Fowler NO. Tuberculous pericarditis. JAMA. 1991; 266 (1): 99–103.
26. Pasipanodya JG, Mubanga M, Ntsekhe M, Pandie S, Magazi BT, et al. Tuberculous Pericarditis is Multi-bacillary and Bacterial Burden Drives High Mortality. EBioMedicine. 2015; 2 (11): 1634–1639. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.09.034
27. Peel AA. Tuberculous pericarditis. Br Heart J. 1948; 10 (3): 195–207.
28. Das KM, Mansoori TA, Alattar YH, et al. Tuberculosis of the Heart: A Diagnostic Challenge. Tomography. 2022; 8 (4): 1649–1665. DOI:10.3390/tomography8040137
29. Borodulina E, Kudlay D, Vlasova B, Kuznetsova A. Potential use of in vitro tests in the diagnosis of tuberculosis (literature review). Medical Alliance. 2021; 9 (2): 15–21.
30. Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Кузнецова А.Н. [и др.] Использование технологической платформы ELISPOT в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Иммунология. – 2021. –Т. 42, № 4. – С.395–402. [Borodulina EA, Kudlay DA, Kuznetsova AN, et al. Ispol'zovanie tekhnologicheskoy platformy ELISPOT v diagnostike tuberkuleznoj infekcii u pacientov s VICH–infekciej [Use of the ELISPOT technology platform in the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV infection]. Immunologiya [Immunology]. 2021; 42(4): 395–402. (In Russ)]. DOI: 10.33029/0206–4952–2021–42–4–395–402
31. Syed FF, Mayosi BM. A modern approach to tuberculous pericarditis. Progress in cardiovascular diseases. 2007; 50(3): 218–236. DOI: 10.1016/j.pcad.2007.03.002
32. Бородулина Е.А., Шубина А.Т., Герасимов А.Н. [и др.]. Технологии GX для быстрой диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.7–16. [Borodulina EA, Shubina AT, Gerasimov AN, et al. Tekhnologii GX dlya bystroj diagnostiki tuberkuleza v uchrezhdeniyah obshchej lechebnoj seti [GX technologies for rapid diagnosis of tuberculosis

- in general medical institutions]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2022; 15 (1): 7–16. (In Russ). DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).7–16
33. Yu G, Zhong F, Shen Y, Zheng H. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for tuberculous pericarditis: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2021; 16 (9): e0257220. DOI: 10.1371/journal.pone.0257220
34. Wang S, Wang J, Liu J, et al. A case report and review of literature: Tuberculous pericarditis with pericardial effusion as the only clinical manifestation. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 1020672. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1020672
35. Testempassi E, Kubota K, Morooka M, et al. Constrictive tuberculous pericarditis diagnosed using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a report of two cases. AnnNucl Med. 2010; 24 (5): 421–425. DOI:10.1007/s12149-010-0365-y
36. Isiguzo G, Du Bruyn E, Howlett P, Ntsekhe M. Diagnosis and Management of Tuberculous Pericarditis: What Is New? Current cardiology reports. 2020; 22 (1): 2. DOI: 10.1007/s11886-020-1254-1
37. López-López JP, Posada-Martínez EL, Saldarriaga C, et al. Tuberculosis and the Heart. Neglected Tropical Diseases, Other Infectious Diseases Affecting the Heart (the NET-Heart Project). J Am Heart Assoc. 2021; 10 (7): e019435. DOI: 10.1161/JAHA.120.019435
38. Moussa C, Rouis H, Debbiche S, et al. A life-threatening pericardial tamponade revealing disseminated tuberculosis: A challenging medical care. Heliyon. 2023; 9 (4): e15174. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15174
39. Hayashi H, Kawamata H, Machida M, Kumazaki T. 1998; 71 (846): 680–682. DOI:10.1259/bjr.71.846.9849395

АПОПТОЗ КАРДИОМИОЦИТОВ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

ЗАХАРЬЯН ЕЛЕНА АРКАДЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7384-9705 Scopus ID: 57216831737, SPIN-код: 6221-9905, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины №1, ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский Институт им. С.И. Георгиевского, Российская Федерация, 295051, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. Тел.: +7 (978) 787-93-53. E-mail: locren@yandex.ru

ШРАМКО ЮЛИАНА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4946-7317, SPIN-код: 5040-6016, канд. биол. наук, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии, ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский Институт им. С.И. Георгиевского, Российская Федерация, 295051, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. Тел.: +7 (978) 752-96-73. E-mail: julianashramko@rambler.ru

АРЗУМАНЯН АНИ МЕДЖЛУМОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6171-6377, студентка, ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский Институт им. С.И. Георгиевского, Российская Федерация, 295051, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, Тел.: +7 (978) 775-61-59. E-mail: 6536319@mail.ru

ГОЛОВИНА ЕКАТЕРИНА РОМАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6273-8268, студентка, ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский Институт им. С.И. Георгиевского, Российская Федерация, 295051, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, Тел.: +7 (978) 961-42-41. E-mail: katyagolovina1999@mail.ru

Реферат. Введение. Ишемическая болезнь сердца – это широко распространенная патология, которая играет ключевую роль в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Поражение сердечно-сосудистой системы воздействует на людей всех возрастов, включая активно работающую часть населения, что может оказать негативное воздействие на социально-экономическое состояние общества. В данной исследовательской работе мы анализируем процессы апоптоза кардиомиоцитов и его влияние на повреждение миокарда в условиях ишемии. **Цель исследования** – выявление роли апоптоза кардиомиоцитов в механизме развития ишемической болезни сердца. **Материал и методы.** Был проведен метаанализ 50 литературных источников в наукометрической базе PubMed за последние 11 лет. **Результаты и их обсуждение.** Метаанализ продемонстрировал, что предотвращение апоптоза кардиомиоцитов сегодня представляет собой чрезвычайно важную терапевтическую цель. Ишемия/реперфузия, гипертрофия, вызванная избыточной нагрузкой, и ремоделирование миокарда после инфаркта связаны с процессом апоптоза миоцитов. Это указывает на то, что современные методы лечения, доказавшие свою эффективность при этих заболеваниях, могут вмешиваться в процесс апоптоза. **Выводы.** Изучение апоптоза и его регулируемости важно не только для понимания развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и для создания новых терапевтических подходов. Апоптоз, контролируемый процесс клеточной гибели, имеет огромное значение в области сердечной патологии. Например, он играет ключевую роль в ишемии/реперфузии, гипертрофии миокарда и постинфарктном ремоделировании.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, апоптоз, кардиомиоциты.

Для ссылки: Захарьян Е.А., Шрамко Ю.И., Арзуманян А.М., Головина Е.Р. Апоптоз кардиомиоцитов как фактор развития ишемической болезни сердца // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С. 98–103. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).98-103.

CARDIOMYOCYTE APOPTOSIS AS A DEVELOPMENT FACTOR OF CORONARY HEART DISEASE

ZAKHARYAN ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-7384-9705, Scopus ID: 57216831737, SPIN-code: 6221-9905, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine 1, Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, 5/7 Lenin Boulevard, 295051 Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (978) 787-93-53. E-mail: locren@yandex.ru

SHRAMKO IULIANA I., ORCID ID: 0000-0003-4946-7317 SPIN-code: 5040-6016, Cand. sc. biol., Associate Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology, Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, 5/7 Lenin Boulevard, 295051 Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (978) 752-96-73. E-mail: julianashramko@rambler.ru

ARZUMANYAN ANI M., ORCID ID: 0000-0001-6171-6377, Student, Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, 5/7 Lenin Boulevard, 295051 Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (978) 775-61-59. E-mail: 6536319@mail.ru

GOLOVINA EKATERINA R., ORCID ID: 0000-0002-6273-8268, Student, Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, 5/7 Lenin Boulevard, 295051 Simferopol, Republic of Crimea, Russia. Tel.: +7 (978) 961-42-41. E-mail: katyagolovina1999@mail.ru

Abstract. Introduction. Coronary heart disease is a common pathology, playing a key role in cardiovascular mortality. Damage of circulatory system affects people of all ages, including the active population, which provides an adverse impact on the socio-economic state of society. In this research, we analyzed the processes of cardiomyocyte apoptosis and their effects on myocardial ischemic damage. **Aim** was to identify the role of cardiomyocyte apoptosis in the development of coronary heart disease. **Materials and Methods.** A meta-analysis of 50 literary sources was performed

in the PubMed database over the past 11 years. **Results and Discussion.** Meta-analysis has demonstrated that prevention of cardiomyocyte apoptosis is an extremely important therapeutic goal today. Ischemia/reperfusion, exercise-induced hypertrophy, and post-infarct myocardial remodeling are associated with myocyte apoptosis. This indicates that current treatments proven effective in these diseases may interfere with apoptosis. **Conclusions.** Studying apoptosis and its regulation is important for both understanding the pathogenesis of cardiovascular diseases and developing new therapeutic approaches. Apoptosis, i. e., controlled cell death, is of great importance in cardiac pathology. For instance, it plays a key role in ischemia/reperfusion, myocardial hypertrophy, and post-infarct remodeling.

Key words: ischemic heart disease, apoptosis, cardiomyocytes.

For reference: Zakharyan EA, Shramko YI, Arzumanyan AM, Golovina ER. Apoptosis of cardiomyocytes as a factor in the development of coronary heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 98-103. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).98-103.

Введение. Изучение роли факторов, способствующих апоптозу, и тех, которые его подавляют, может раскрыть новые пути в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности, особенно ишемического генеза. Эти факторы могут служить важными маркерами для определения риска и прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний. Понимание регулируемости апоптоза открывает возможности для разработки новых терапевтических стратегий, которые могут оказать положительное воздействие на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инфаркт миокарда, реперфузионные повреждения и хроническую сердечную недостаточность. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это глобальная проблема, стоящая у истоков многих смертей в мире. Острый инфаркт миокарда (ОИМ), безусловно, является наиболее распространенным и разрушительным проявлением ИБС, оказывая огромное воздействие на заболеваемость и смертность. Главные факторы, стоящие за индукцией апоптоза в системе сердца и сосудов, включают в себя гипоксию, ишемию, избыточное растяжение миокарда, ацидоз и оксидативный стресс [1, 2].

Цель исследования. Анализ влияния апоптоза на кардиомиоциты и его роль в механизме развития ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы. Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных роли апоптоза кардиомиоцитов в механизме развития ишемической болезни сердца в научных электронных библиографических базах данных PubMed.

Результаты и их обсуждение. Апоптоз, который можно описать как программированное умирание клеток, представляет собой энергозависимый и тщательно регулируемый биологический процесс. Он играет важную роль в том, как организм избавляется от потенциально опасных клеток, обеспечивая его здоровье и нормальное функционирование. Интересно, что термин «апоптоз» был введен в научный оборот еще в далеком 1972 году британскими учеными J.F. Kerr, E. Wiley и A. Kerr [3, 4].

На сегодняшний день исследователи активно стремятся найти чувствительные маркеры, связанные с апоптозом. Эти маркеры могли бы быть весьма полезными при прогностической стратификации пациентов, особенно после острого инфаркта миокарда. Более того, обнаружение таких маркеров могло бы открыть новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на поддержание здоровья и спасение жизней [5, 6].

Исследования намекают на то, что лиганды из семейства фактора некроза опухоли (TRAIL), способные вызвать апоптоз, могут представлять собой многообещающие маркеры прогноза для пациентов, страдающих острым инфарктом миокарда. Это открывает потенциально новые пути для лечения и реабилитации таких пациентов [7, 8, 9].

Процесс апоптоза, контролируемый клеточными механизмами смерти, завершается образованием апоптотических тел и представляет собой основной способ уничтожения клеток в условиях ишемии. Эта форма клеточной гибели является результатом взаимодействия между активаторами и супрессорами апоптоза. Важными внутриклеточными факторами, способствующими процессу апоптоза, являются каспазы. Эти ферменты играют ключевую роль в разрушении клеток, расщепляя белки на остатки аспарагиновой кислоты. Существует несколько типов каспаз: инициаторные каспазы 2, 8, 9, 10; эффекторные каспазы 3, 6, 7; воспалительные каспазы 1, 4, 5. Каспазы в клетках находятся в своем неактивном состоянии, далее с помощью протеолиза они активируются, в результате чего запускается каскад апоптоза [10, 11].

Апоптоз – это сложно регулируемый процесс клеточной гибели, и одним из ключевых регуляторов этого процесса являются белки семейства Bcl-2. Это семейство включает как протеины, способствующие апоптозу, так и те, которые его ингибируют. Множество авторов отмечают, что при адаптации легких жизнедеятельности к продолжительной нагрузке давления наблюдается увеличение проявления белка Bax и снижение Bcl-2 [12, 13].

В последних стадиях хронической сердечной недостаточности (ХСН) интенсивность апоптоза коррелирует с концентрацией белков Bax и Bak. Из этого можно сделать вывод, что при ХСН встречается дисбаланс между сигналами выживания и смерти, что приводит к иницированию апоптоза [14, 15].

Важно подчеркнуть, что группа исследователей под руководством Koseki T., Inohara N., Chen S. и др. представила описание ингибитора апоптоза, специфичного для сердечной ткани, – ARC, при помощи которого клетка защищена от гибели при гипоксии [14, 16].

Белки теплового шока HSP (heat shock proteins), а именно – HSP-10, HSP-27, HSP-60, HSP-70 и HSP90, также участвуют в процессе регуляции апоптоза в клетках миокарда. Активация HSP-27 и HSP-70, под воздействием таких факторов, как кардиотрофин-1, этанол и гербамидин А, играет важную роль в за-

щите кардиомиоцитов от повреждений, вызванных ишемией. Эти белки также снижают воздействие церамида и гипоксии, что способствует уменьшению уровня апоптоза и сохранению цитохрома в митохондриях. Сверхмножество HSP-10 и HSP-60 также представляет собой важный механизм защиты кардиомиоцитов от апоптоза, особенно в случае ишемии и реперфузии миокарда. Следует отметить, что регуляция апоптоза в ССС также зависит от действия различных факторов роста, включая IGF-1 (insulin-like growth factor 1) и HGF (hepatocyte growth factor), которые играют важную роль в этом процессе [14, 17].

Стоит отметить, что внутри клетки существует тесная связь между Ca^{2+} и процессом апоптоза. В сердечной ткани обнаруживается множество Ca^{2+} -зависимых механизмов, способствующих апоптозу, включая кальпаин – Ca^{2+} -зависимую цистеиновую протеазу, которая активируется Ca^{2+} и способствует увеличению проапоптотической активности. Некоторые исследователи уделяют внимание кальциневрину, который является регулируемой фосфатазой, зависящей от кальмодулина и Ca^{2+} . Он играет роль в предотвращении апоптоза и может служить защитой для кардиомиоцитов [14, 18, 19].

Поскольку утеря КМЦ является ключевым аспектом, определяющим заболеваемость и смертность пациентов, важно полностью понимать регуляторные механизмы передачи сигналов апоптоза. Фактически, блокировка апоптоза в кардиальных клетках может представлять собой эффективную стратегию для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Каспазы, критически важные ферменты в иницировании и выполнении апоптоза, были главными мишенями для разработки антиапоптотической терапии. Исследования, однако, показывают, что существует также независимый от каспазов путь, который может играть важную роль в сердечном апоптозе. Тем не менее, механизмы и потенциальное значение этого независимого от каспазов апоптоза в сердце до сих пор недостаточно изучены. Выделяют несколько различных сигнальных путей, включая внешний (связанный с рецепторами), внутренний и гранулезависимый. Внешний сигнальный путь связан с взаимодействием внеклеточных «лигандов смерти» с «рецепторами смерти», которые принадлежат к семейству TNF рецепторов. Соединение лиганда с рецептором инициирует последующее взаимодействие рецептора с адаптерными белками, далее происходит активация инициаторной каспазы-8. Активированная каспаза-8 запускает протеазный каскад в цитоплазме, который, в конечном итоге, активирует эффекторные каспазы [20, 21, 22].

Внутренний путь сопровождается активацией цитохрома С, который вступает в дело в случае гипоксии, повышенной температуры, низкого уровня факторов роста и может быть осуществлен за счет энергии, выделяемой митохондриями. Эта энергия используется для высвобождения проапоптотических белков, таких как цитохром С, эндонуклеазы G и апоптозоиндуктора. Апоптоз, вызванный высвобождением цитохрома С, активирует каспазу-9 в роли инициатора, что в свою очередь запускает

действие эффекторных каспаз. Каспаза-3, белок, регулирующий апоптоз, действует путем индукции расщепления важных клеточных белков и изменения целостности клетки. В результате этого каспаза-3 рассматривается как еще один механизм апоптоза. В то время как эндонуклеаза G и апоптозоиндуктор, привлекаясь к выполнению апоптоза, могут вызывать фрагментацию ДНК независимо от каспаз [1, 23, 24].

Гранзимзависимый путь передачи сигнала представляет собой следующий процесс: цитотоксические Т-лимфоциты усиливают уничтожение клеток двумя способами – путем активации FasL/FasR-опосредованного сигнального пути и секрецией перфорина, который создает мембранные поры, через которые в клетки поступают гранулы типа А и В. Гранула А провоцирует клеточную гибель, активируя некаспазные эффекторы, которые приводят к разрушению ДНК, в то время как гранула В активирует каспазы-3 и -10, запуская митохондриальный сигнальный путь через частичное разложение белка Bid [25, 26, 27, 28].

Аннексины, включая аннексин А5, представляют собой специальные белки, которые умеют связываться с фосфолипидами и создавать обратимые связи с клетками, выражающими фосфатидилсерин [1, 3, 29].

Регуляция внутреннего пути апоптоза осуществляется с помощью семейства Bcl-2. Это семейство включает как белки, способствующие апоптозу, так и белки, которые его ингибируют. Bcl-2 и BclXL играют роль в ингибировании проапоптотических белков, что помогает защитить клетки от процесса апоптоза. Интересно, что в определенных ситуациях, при активации каспазами, Bcl-2 и BclXL могут преобразовываться в проапоптотические молекулы, способствующие выделению цитохрома С [1, 30, 31].

Проапоптотические белки подразделяются на несколько подсемейств, включая Bax и Bak. Эти важные белки обладают способностью сдерживать апоптоз, который активируется внутренними стимулами. Однако, следует отметить, что способность Bax предотвращать апоптоз зависит от соотношения Bcl-2 к Bax. Если уровень Bcl-2 преобладает, это может способствовать защите клеток от апоптоза. В случае преобладания Bax, клетки становятся более подвержены апоптозу [1, 32].

Белки из семейства Bcl-2 играют важную роль в патогенезе сердечных заболеваний, таких как инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и гипертрофия миокарда. Увеличение уровня Bax и снижение уровня Bcl-2 наблюдается при состояниях, таких как хроническая гипоксия, растяжение миокарда и хроническое повышение давления. Bcl-2 выполняет важную функцию в ингибировании апоптоза кардиомиоцитов, и этот процесс частично контролируется путем взаимодействия с транскрипционным фактором p53 [33, 34, 35].

Реперфузия оказывает влияние на баланс апоптоза в кардиомиоцитах, что проявляется увеличением уровня белков, способствующих апоптозу, и снижением уровня тех, что его противодействуют [1, 36, 37].

На ранних этапах ремоделирования миокарда регистрируется активация апоптоза в кардиомиоцитах, связанная с нарастанием проапоптотического белка Вах. В это время происходит индукция апоптоза в кардиомиоцитах, что способствует изменению в миокарде. На более поздних стадиях ремоделирования миокарда наблюдается снижение числа кардиомиоцитов, содержащих Вах. Это связано с подавлением апоптоза и его последствиями, которые проявляются в изменении состава клеточного населения миокарда [3, 38].

Аннексин V представляет собой гликопротеин, чувствительный к кальцию, который выступает в качестве маркера апоптоза. Его уникальная способность к антикоагуляции делает его значимым для оценки процессов клеточной гибели. В случае инфаркта миокарда наблюдается увеличение числа мононуклеаров, выявляемых с помощью аннексина V, в крови. Этот феномен обусловлен повреждением эндотелия и разрушением атеросклеротических бляшек. Другим важным участником в регуляции апоптоза является белок теплового шока. Он проявляет антиапоптотический эффект, обеспечивая поддержание клеточного гомеостаза в условиях стресса [20, 39, 40].

Выявлено, что кратковременные интервалы ишемии и последующей реперфузии способны индуцировать специфический фенотип, который впоследствии обеспечивает клеточную защиту в случае длительных периодов ишемии и реперфузии. Существует временное окно, в течение которого происходит активация защитных механизмов, начиная с нескольких минут после начала воздействия стимула и продолжаясь до 120 минут. Этот процесс включает в себя активацию различных сигнальных белков, включая каскад протеинкиназ (киназы и Akt-киназа), обладающих антиапоптотическими свойствами [41, 42].

Важно отметить, что бета-адреноблокаторы могут замедлять процесс апоптоза путем подавления активности киназы кальмодулина. Карведилол, являющийся представителем нейрогономональных антагонистов третьего поколения, обладает разнообразными механизмами действия. Он блокирует как β_1 -, так и β_2 -адренергические рецепторы, усиливая расширение сосудов благодаря α_1 -адренергическому воздействию и при повышенных концентрациях проявляет блокирующее воздействие на ионные каналы. Карведилол не обладает симпатомиметической активностью. Кроме вышеуказанных характеристик, стоит отметить, что у карведилола имеются дополнительные положительные свойства, включая антиоксидантные, противовоспалительные и антиапоптотические свойства. В совокупности они способствуют клинической эффективности карведилола в различных категориях пациентов и могут предоставлять ряд кардиопротективных преимуществ [12, 43, 44].

Доказано, что активация β_1 -адренорецепторов может инициировать апоптоз кардиомиоцитов, что влечет за собой увеличение концентрации Ca^{2+} внутри клетки и активацию Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы II, согласно недавним исследованиям. Поддержку

этой гипотезе получили изучения, которые показали, что ингибирование Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы более эффективно сдерживает апоптоз, чем ингибирование кальпаина, кальциневрина/PP2B или протеинкиназы, связанной с процессом клеточной гибели [12, 45, 46].

Защита от апоптоза клеток миокарда сегодня является одной из наиболее актуальных целей в терапии. Но важно понимать, что успешное лечение заключается не только в подавлении проявлений апоптоза на определенном этапе, а в реальном улучшении функционирования сердца. Множество медикаментов могут предотвращать морфологические изменения в клетках, а также биохимические маркеры апоптоза, такие как фрагментация ДНК, но при этом не препятствовать смерти самих клеток. Важно помнить, что отсрочка процесса апоптоза может быть бесполезной и даже вредной, если впоследствии клетки подвергаются некрозу с последующим воспалением [47]. С другой стороны, некоторые исследования свидетельствуют о том, что подавление апоптоза способствует улучшению ремоделирования желудочков и их сократительной функции после инфаркта. Хотя долгосрочные последствия этой стратегии остаются неизвестными, уже сегодня можно говорить о клинически значимых улучшениях функции сердца [48, 49, 50].

Выводы. Один из главных факторов, способствующих развитию ишемической болезни сердца, - это апоптоз клеток миокарда, который преобладает в условиях хронической ишемии. Апоптоз кардиомиоцитов (КМЦ) играет важную роль во многих патологиях, включая инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. Предотвращение апоптоза КМЦ может включать в себя как ингибирование факторов, способствующих апоптозу, так и блокирование сигнальных путей, провоцирующих апоптоз внутри клеток. В силу того, что апоптоз - это регулируемый процесс, возможно координировать терапию и прогнозировать развитие заболевания. Поэтому исследование роли проапоптотических и антиапоптотических факторов в качестве маркеров ишемической болезни сердца имеет большое значение. Лишь на ранних этапах заболевания можно достичь наивысшей эффективности медицинских вмешательств. На более поздних стадиях антиапоптотическое лечение часто оказывается менее эффективным. Именно поэтому изучение апоптоза сегодня является одним из наиболее многообещающих направлений в сфере современной медицины.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>

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. Аксенов А.И., Полунина О.С. Особенности ремоделирования миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ишемического генеза // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 1, вып. 26 – С.12–16. [Aksenov AI, Polunina OS. Osobennosti remodelirovaniya miokarda u bolnykh s postinfarktym kardiosklerozom i dilatatsionnoy kardiomiopatiyei ishemicheskogo geneza [Features of myocardial remodeling in patients with post-infarction cardiosclerosis and dilated cardiomyopathy of ischemic origin]. Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii [Bulletin of the Dagestan State Medical Academy]. 2018; 1(26): 12–16. (In Russ.)].
2. Zhang G, Dong D, Wan X, Zhang Y. Cardiomyocyte death in sepsis: Mechanisms and regulation (Review). Mol Med Rep. 2022; 26 (2): 257. DOI: 10.3892/mmr.2022.12773
3. Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease. J Transl Med. 2017; 15: 87. DOI: 10.1186/s12967-017-1191-y
4. Sheng SY, Li JM, Hu XY, Wang Y. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy. Acta Pharmacol Sin. 2023; 44 (8): 1521–1535. DOI: 10.1038/s41401-023-01068-9
5. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals – A review. Braz J Biol. 2021; 81 (4):1133–1143. DOI: 10.1590/1519-6984.228437
6. Huang X, Wang J. miR-1 Mediated AMPK Pathway on Cardiomyocyte Apoptosis in Hypertensive Rats. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2022; 68 (7): 135–140. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.7.22
7. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. Biosci Rep. 2019; 39 (1): BSR20180992. DOI: 10.1042/BSR20180992
8. Dong Y, Chen H, Gao J, Liu Y, Li J, Wang J. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. J Mol Cell Cardiol. 2019; 136: 27–41. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001
9. Yang FY, Zhang L, Zheng Y, Dong H. Dexmedetomidine attenuates ischemia and reperfusion-induced cardiomyocyte injury through p53 and forkhead box O3a (FOXO3a)/p53-upregulated modulator of apoptosis (PUMA) signaling signaling. Bioengineered. 2022; 13 (1): 1377–1387. DOI: 10.1080/21655979.2021.2017611
10. Климентова Э.А., Сучков И.А., Егоров А.А., Калинин Р.Е. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при воспалительно-фибропролиферативных заболеваниях сосудистой стенки (обзор) // Современные технологии медицины. – 2020. – Т. 12, вып. 4. – С.119–128. [Klimentova EA, Suchkov IA, Egorov AA, Kalinin RE. Markers of apoptosis and cell proliferation in inflammatory-fibroproliferative diseases of the vascular wall (review)] Sovremennye tekhnologii mediciny [Modern technologies in medicine]. 2020; 12 (4): 119–128. (In Russ.)].
11. Chen ZS, Yu MM, Wang K, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit cardiomyocyte apoptosis and attenuate sepsis-induced cardiomyopathy. Nutrition. 2023; 106: 111886. DOI: 10.1016/j.nut.2022.111886
12. Закирова А.Н., Зарудий Ф.С., Гарифуллин Б.Н. Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов в остром периоде инфаркта миокарда // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3, вып. 1 – С.57–60. [Zakirova AN, Zarudiy FS, Garifullin BN. Rol' karvedilola v predotvrashchenii apoptoza kardiomiocitov v ostrom periode infarkta miokarda [Apoptosis prevention in acute myocardial infarction by carvedilol]. Medicinskij vestnik Bashkortostana [Medical Herald of Bashkortostan]. 2008; 3 (1): 57–60. (In Russ.)].
13. Lu X, Yang B, Qi R, Xie Q, Li T, et al. Targeting WWP1 ameliorates cardiac ischemic injury by suppressing KLF15-ubiquitination mediated myocardial inflammation. Theranostics. 2023; 13 (1): 417–437. DOI: 10.7150/thno.77694
14. Кротова Ю.Н., Каркищенко В.Н., Хлопонин Д.П. Роль апоптоза в патологии миокарда // Биомедицина. – 2005. – Т. 1, вып. 1. – С.17–24. [Krotova YuN, Karkishchenko VN, Hloponin DP. Rol' apoptoza v patologii miokarda [The role of apoptosis in myocardial pathology]. Biomedicina [Biomedicine]. 2005; 1 (1): 17–24. (In Russ.)].
15. Song Y, Ren X, Gao F, et al. LINC01588 regulates WWP2-mediated cardiomyocyte injury by interacting with HNRNPL. Environ Toxicol. 2022; 37 (7): 1629–1641. DOI: 10.1002/tox.23512
16. Sun T, Dong C, Xiong S. Cardiomyocyte-derived HMGB1 takes a protective role in CVB3-induced viral myocarditis via inhibiting cardiac apoptosis. Immunol Cell Biol. 2023; 101 (8): 735–745. DOI: 10.1111/imcb.12660
17. Shi H, Yu Y, Liu X, et al. Inhibition of calpain reduces cell apoptosis by suppressing mitochondrial fission in acute viral myocarditis. Cell Biol Toxicol. 2022; 38 (3): 487–504. DOI: 10.1007/s10565-021-09634-9
18. Yang Y, Li W, You B, Zhou C. Advances in cell death mechanisms involved in viral myocarditis. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 968752. DOI: 10.3389/fcvm.2022.968752
19. Yu K, Zhou L, Wang Y, et al. Mechanisms and Therapeutic Strategies of Viral Myocarditis Targeting Autophagy. Front Pharmacol. 2022; 13: 843103. DOI: 10.3389/fphar.2022.843103
20. Глухов А.И., Грызунова Г.К., Усай Л.И., [и др.]. Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, вып. 2 – С.79–98. [Gluhov AI, Gryzunova GK, Usaj LI, et al. Rol' apoptoza v patogeneze nekotorykh kriticheskikh sostoyanij [The role of apoptosis in the pathogenesis of some critical states]. Obshchaya reanimatologiya [General reanimatology]. 2019; 15 (2): 79–98. (In Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-79-98
21. Xia B, Ding J, Li Q, et al. Loganin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by modulating oxidative stress and cellular apoptosis via activation of JAK2/STAT3 signaling. Int J Cardiol. 2023; 131426. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131426
22. Jghef M, Boukholda K, Chtourou Y, et al. Punicalagin attenuates myocardial oxidative damage, inflammation, and apoptosis in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: Biochemical, immunohistochemical, and in silico molecular docking studies. Chem Biol Interact. 2023; 110745. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110745
23. Ergene S, Hemsinli D, Karakisi SO, et al. Resveratrol Attenuates Degeneration and Apoptosis of Cardiomyocytes Induced by Aortic Clamping. Braz J Cardiovasc Surg. 2023; 38 (6): e20230224. DOI: 10.21470/1678-9741-2023-0224
24. Li J, Wang H, Chen L, et al. Ischemia-reperfusion injury in human AC16 cardiomyocytes is modulated by AXIN1 depending on c-Myc regulation. Ann Med Surg (Lond). 2023; 85 (10): 4844–4850. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001139
25. Лукьянова М.Е., Ермола Ю.А. Современные представления о роли апоптоза в гибели кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2017. – Т. 42. – С.179–184. [Luk'yanova ME, Ermola YuA. Sovremennye predstavleniya o roli apoptoza v gibeli kardiomiocitov pri ishemicheskoy bolezni serdca [Modern views about the role of apoptosis in the death of cardiomyocytes in coronary heart disease]. Nauchno-metodicheskij elektronnyj

- zhurnal «Koncept» [Scientific and methodological electronic journal "Concept"]. 2017; 42: 179–184. (In Russ.).
26. Fang Z, Lee H, Liu J, et al. Complement C3 Reduces Apoptosis via Interaction with the Intrinsic Apoptotic Pathway. *Cells*. 2023; 12 (18): 2282. DOI: 10.3390/cells12182282
 27. Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С. [и др.]. Клинико–диагностическое значение маркеров апоптоза при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, вып. 4. – С.46–53. [Naumov AV, Prokof'eva TV, Polunina OS, et al. Kliniko–diagnosticheskoe znachenie markerov apoptoza pri infarkte miokarda na fone hronicheskoy obstruktivnoy bolezni lyogkih [Clinical and diagnostic significance of apoptosis markers in myocardial infarction in the setting of chronic obstructive pulmonary disease]. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii* [Medical Herald of the South of Russia]. 2021; 12(4): 46–53. (In Russ.). DOI:10.21886/2219–8075–2021–12–4–46–53
 28. Xing Y, Gao Z, Bai Y, et al. Golgi protein 73 promotes LPS–induced cardiac dysfunction via mediating myocardial apoptosis and autophagy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001487
 29. Kok CY, MacLean LM, Rao R, Tsurusaki S, Kizana E. Promoter Optimization Circumvents Bcl–2 Transgene–Mediated Suppression of Lentiviral Vector Production. *Biomolecules*. 2023; 13 (9): 1397. DOI: 10.3390/biom13091397
 30. Zhang Y, Zhan B, Hu Y, Chen S, Zhang Q. Sevoflurane inhibits the apoptosis of hypoxia/reoxygenation–induced cardiomyocytes via regulating miR–27a–3p–mediated autophagy. *J Pharm Pharmacol*. 2021; 73 (11):1470–1479. DOI: 10.1093/jpp/rgab111
 31. Tong M, Zablocki D, Sadoshima J. The role of Drp1 in mitophagy and cell death in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2020; 142: 138–145. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.015
 32. Jiang X, Cai S, Jin Y, Wu F, He J, et al. Irisin Attenuates Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Apoptosis in the H9C2 Cellular Model of Septic Cardiomyopathy through Augmenting Fundc1–Dependent Mitophagy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 2989974. DOI: 10.1155/2021/2989974
 33. Chan GH–H, Chan E, Kwok CT–K, Leung GP–H, Lee SM–Y and Seto S–W. The role of p53 in the alternation of vascular functions. *Front. Pharmacol*. 2022; 13: 981152. DOI: 10.3389/fphar.2022.981152
 34. Ren D, Li F, Gao A, Cao Q, Liu Y, Zhang J. Hypoxia–induced apoptosis of cardiomyocytes is restricted by ginkgolide B–downregulated microRNA–29. *Cell Cycle*. 2020; 19(10): 1067–1076. DOI: 10.1080/15384101.2020.1731651
 35. Yang H, He X, Wang C, Zhang L, Yu J, Wang K. Knockdown of TUG 1 suppresses hypoxia–induced apoptosis of cardiomyocytes by up–regulating miR–133a. *Arch Biochem Biophys*. 2020; 681: 108262. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108262
 36. Chai Q, Miao J, Liu M, Zhang Z, Meng Z, Wu W. Knockdown of SGLT1 prevents the apoptosis of cardiomyocytes induced by glucose fluctuation via relieving oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Biochem Cell Biol*. 2021; 99 (3): 356–363. DOI: 10.1139/bcb–2020–0491
 37. Zhou F, Feng T, Lu X, Wang H, Chen Y, et al. Interleukin 35 protects cardiomyocytes following ischemia/reperfusion–induced apoptosis via activation of mitochondrial STAT3. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai). 2021; 53 (4): 410–418. DOI: 10.1093/abbs/gmab007
 38. Bai B, Zeng G, Chen R, Ai Y, Qiang H. Upregulation of iASPP ameliorates hypoxia/reoxygenation–induced apoptosis and oxidative stress in cardiomyocytes by upregulating Nrf2 signaling. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021; 35 (3): e22686. DOI: 10.1002/jbt.22686
 39. Han M, Chen XC, Sun MH, Gai MT, Yang YN, et al. Overexpression of IκBα in cardiomyocytes alleviates hydrogen peroxide–induced apoptosis and autophagy by inhibiting NF–κB activation. *Lipids Health Dis*. 2020; 19 (1): 150. DOI: 10.1186/s12944–020–01327–2
 40. Huang P, Yang D, Yu L, Shi Y. Downregulation of lncRNA ZFAS1 protects H9c2 cardiomyocytes from ischemia/reperfusion–induced apoptosis via the miR–590–3p/NF–κB signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2020; 22 (3): 2300–2306. DOI: 10.3892/mmr.2020.11340
 41. Li Q, Yang J, Zhang J, Liu XW, Yang CJ, et al. Inhibition of microRNA–327 ameliorates ischemia/reperfusion injury–induced cardiomyocytes apoptosis through targeting apoptosis repressor with caspase recruitment domain. *J Cell Physiol*. 2020; 235 (4): 3753–3767. DOI: 10.1002/jcp.29270
 42. Liu C, Lu D, You J, Lu Y, Sun J, et al. Efficacy of water fraction from *Dioscorea cirrhosa* on oxidative stress and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes induced by H₂O₂. *J Tradit Chin Med*. 2021; 41 (1): 51–58. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.2021.01.007
 43. Wen Z, Mai Z, Zhu X, Wu T, Chen Y, et al. Mesenchymal stem cell–derived exosomes ameliorate cardiomyocyte apoptosis in hypoxic conditions through microRNA144 by targeting the PTEN/AKT pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11 (1): 36. DOI: 10.1186/s13287–020–1563–8
 44. Wu H, Zhu H, Zhuang Y, Zhang J, Ding X, et al. LncRNA ACART protects cardiomyocytes from apoptosis by activating PPAR–γ/Bcl–2 pathway. *J Cell Mol Med*. 2020; 24 (1): 737–746. DOI: 10.1111/jcmm.14781
 45. Zhang B, Mao S, Liu X, Li S, Zhou H, et al. MiR–125b inhibits cardiomyocyte apoptosis by targeting BAK1 in heart failure. *Mol Med*. 202; 27 (1): 72. DOI: 10.1186/s10020–021–00328–w
 46. Wang Y, Jiang Y, Sun X, Shen X, Wang H, et al. Downregulation of miR–200a protects cardiomyocyte against apoptosis. *Biomed Pharmacother*. 2020; 123: 109303. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109303
 47. Wei L, Zhou Q, Tian H, Su Y, Fu GH, Sun T. Integrin β3 promotes cardiomyocyte proliferation and attenuates hypoxia–induced apoptosis via regulating the PTEN/Akt/mTOR and ERK1/2 pathways. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (4): 644–654. DOI: 10.7150/ijbs.39414
 48. Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart*. 2002; 87 (5): 480–487. DOI: 10.1136/heart.87.5.480
 49. Zhou L, He M, Li X, Lin E, Wang Y, et al. Molecular Mechanism of Aluminum–Induced Oxidative Damage and Apoptosis in Rat Cardiomyocytes. *Biol Trace Elem Res*. 2022; 200 (1): 308–317. DOI: 10.1007/s12011–021–02646–w
 50. Chen L, Li S, Zhu J, You A, Huang X, et al. Mangiferin prevents myocardial infarction–induced apoptosis and heart failure in mice by activating the Sirt1/FoxO3a pathway. *J Cell Mol Med*. 2021; 25 (6): 2944–2955. DOI: 10.1111/jcmm.16329

КОРРЕКЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ БАРИАТРИЧЕСКУЮ ОПЕРАЦИЮ

КОСОВА ВИОЛЕТТА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0009-0003-6918-3378, студент Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» факультета «Лечебное дело» АДРЕС: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Тел.: 8-903-512-65-81. E-mail: vkosovaaa98@yandex.ru

МЕШКОВА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0009-5406-3641, студент Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» факультета «Лечебное дело» АДРЕС: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Тел.: 8-910-183-83-49. E-mail: katrin.meshkova2017@yandex.ru

БАДОЯН АМАТУНИ АРЦРУНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0003-7555-9458, студент Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» факультета «Лечебное дело» АДРЕС: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Тел.: 8-926-139-99-87. E-mail: Bamatuni@gmail.com

ЗАХАРОВА ПОЛИНА ВИТАЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8630-175X, лаборант-исследователь на кафедре госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» АДРЕС: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. Тел.: 8-915-404-25-03. E-mail: zakharovapolina17@gmail.com

Реферат. Введение. Ожирение классифицируется как долговременное состояние, имеющее различные причины и проявления, и представляет собой несоразмерное накопление жировых отложений в теле человека. Доказано, что чрезмерный вес уменьшает продолжительность жизни и повышает вероятность появления множественных заболеваний даже у молодых людей. Особенно важно уделять внимание лицам, страдающим от крайнего ожирения. Этот термин относится к состоянию, при котором индекс массы тела превосходит 40 кг/м². Одним из методов борьбы с таким состоянием может стать бариатрическое вмешательство. Процедуры коррекции медикаментозной терапии у пациентов после бариатрической операции являются распространенной практикой и уже доказали свою эффективность. Методы коррекции медикаментозной терапии способствуют улучшению ухода за пациентом на протяжении всего процесса лечения, начиная от подготовительного этапа и заканчивая моментом, когда пациент готов покинуть больницу. **Цель исследования** – систематизация подходов к коррекции медикаментозной терапии у пациентов, перенесших бариатрическую операцию. **Материалы и методы.** Объект исследования – пациенты, перенесшие бариатрическую операцию. В нашем исследовании основу методологии составили статистические исследования и научно-медицинские труды в области медикаментозной терапии пациентов, перенесших бариатрическую операцию. Было изучено и проанализировано 50 публикаций из научных электронных библиотек Elibrary, Pubmed, Cyberlenika, Google Scholar 2010 года и с 2020 года по настоящее время. **Результаты и их обсуждение.** У пациентов, получавших длительный прием витаминов и минералов, наблюдалось улучшение качества жизни, формировался комплексный подход к лечению ожирения, снижение сопутствующих рисков. **Выводы.** Данная работы отразила научно-практические подходы к особенностям проведения медикаментозной терапии пациентов, перенесших бариатрическую операцию, что позволит в дальнейшем более четко определить стратегию их реабилитации и особенности будущего образа жизни.

Ключевые слова: бариатрические операции, медикаментозная терапия, витаминно-минеральные комплексы, витаминно-минеральная поддержка, дефициты витаминов и микроэлементов.

Для ссылки: Косова В.А., Мешкова Е.А., Бадоян А.А., Захарова П.В. Коррекция медикаментозной терапии у пациентов, перенесших бариатрическую операцию // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С. 104–111. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).104-111.

ADJUSTING THE DRUG THERAPY IN PATIENTS AFTER BARIATRIC SURGERY

KOSOVA VIOLETTA A., ORCID ID: 0009-0003-6918-3378, Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklay str., 117198 Moscow, Russia. Tel.: +7-903-512-65-81. E-mail: vkosovaaa98@yandex.ru

MESHKOVA EKATERINA A., ORCID ID: 0009-0009-5406-3641, Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklay str., 117198 Moscow, Russia. Tel.: 8-910-183-83-49. E-mail: katrin.meshkova2017@yandex.ru

BADOIAN AMATUNI A., ORCID ID: 0009-0003-7555-9458, Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklay str., 117198 Moscow, Russia. Tel.: 8-926-139-99-87. E-mail: Bamatuni@gmail.com

ZAKHAROVA POLINA V., ORCID ID: 0000-0001-8630-175X, Research Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklay str., 117198 Moscow, Russia. Tel.: 8-915-404-25-03. E-mail: zakharovapolina17@gmail.com

Abstract. Introduction. Obesity is classified as a long-term condition with various causes and manifestations and represents a disproportionate accumulation of fat deposits in a human body. It is shown that overweight reduces the life expectancy and increases the likelihood of multiple diseases, even in young people. It is especially important to pay attention to people suffering from extreme obesity. This term refers to a condition in which the body mass index exceeds 40 kg/m². One of the methods to combat this condition may be a bariatric intervention. Procedures for adjusting drug therapy in patients after bariatric surgery are common and have already proven their effectiveness. Medication management techniques help improve patient care throughout the entire treatment process, from the preparatory phase to the time the patient is ready to leave the hospital. The **aim** of our study was to systematize approaches to adjusting

the drug therapy in patients who have undergone bariatric surgery. **Materials and Methods.** The object of the study is patients after bariatric surgery. Methodology is based on scientific and medical publications in the field of drug therapy for patients who have undergone bariatric surgery and statistical studies. 50 publications from scientific electronic libraries were studied and analyzed, such as eLibrary, Pubmed, Cyberlenika, and Google Scholar in 2010 and from 2020 to the present. **Results and Discussion.** In patients who had taken vitamins and minerals on a long-term basis, there was an improvement in the quality of life, an integrated approach to the obesity treatment was developed, and a reduction was found in concomitant risks. **Conclusions.** This paper describes scientific and practical approaches to the characteristics of drug therapy for patients who have undergone bariatric surgery, which makes it possible to more clearly determine the strategy for their rehabilitation and the characteristics of their future lifestyle.

Keywords: bariatric surgery, drug therapy, vitamin and mineral complexes; vitamin and mineral support; deficiencies of vitamins and microelements.

For reference: Kosova VA, Meshkova EA, Badoian AA, Zakhарova PV. Correction of drug therapy in patients who have undergone bariatric surgery. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(2): 104-111. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).104-111.

Введение. Глобальный рост числа людей, имеющих лишний вес, является проблемой для многих стран мира. Подтверждения этому можно найти в статистике. Например, в США за период с 1999 по 2022 годы доля людей с ожирением выросла с 30,5% до 45,7%. В России за аналогичный период доля мужчин с ожирением выросла с 10,8% до 31,2%, а среди женщин – с 26,4% до 35,4%. Если верить Всемирной организации здравоохранения, в нашей стране более четверти взрослого населения имеет индекс массы тела более 30 кг/м² [1–3].

Многие государства, такие как Россия, США, Великобритания, активно ищут решения данной проблемы, и одним из востребованных подходов является такое хирургическое вмешательство, как бариатрическая операция. Этот метод ценится не только за возможность снижения веса, но и за способность улучшить метаболические показатели, стабилизировать уровни сахара и холестерина. Согласно исследованиям Международной федерации хирургии, после таких операций большинство пациентов значительно теряют в весе, и у многих из них улучшается углеводный обмен. Кроме того, такое вмешательство положительно влияет на сердце и позволяет снизить существенно вероятность различных кардиологических проблем [4,5].

Современное медицинское сообщество считает бариатрическое вмешательство наиболее действенным вариантом борьбы с ожирением. Но такой метод рекомендуется применять исключительно в случаях, когда от него ожидается максимальная отдача. Если классические подходы не приводят к улучшениям или существуют противопоказания к применению лекарств, следует учитывать возможность бариатрического вмешательства. Оно может быть предложено лицам с индексом массы тела выше 40 кг/м² или при значении между 35 и 40 кг/м², если имеются проблемы со здоровьем на фоне ожирения [6–8].

Важно понимать, что после операции человеку требуется систематическое медицинское наблюдение для исключения возможных осложнений. Одна из потенциальных проблем — это нехватка витаминов и минеральных веществ, которая может быть усугублена из-за специфики пищеварения после операции. Именно поэтому важно следить за уровнем микронутриентов в организме и вносить коррективы в их прием [9].

Множество профессиональных руководств акцентируют внимание на необходимости контроля микронутриентов и регулярном приеме комплекса витаминов на протяжении всей жизни. В этом контексте стоит отметить, что в 2020 году в Великобритании были представлены обновленные методические рекомендации по управлению состоянием пациентов и коррекции дефицита микроэлементов до и после хирургического вмешательства [10–13].

После бариатрического процедурного вмешательства важно провести долгосрочное медицинское наблюдение каждого пациента. Цель – раннее выявление потенциального дефицита питательных элементов и предотвращение возможных осложнений. На протяжении первого года после хирургии рекомендованы детальные лабораторные тесты с интервалами в 3, 6 и 12 месяцев, а последующее обследование – раз в год [14–16].

Цель исследования – систематизация подходов к коррекции медикаментозной терапии у пациентов, перенесших бариатрическую операцию.

Материалы и методы исследования. В нашем исследовании основу методологии составили статистические исследования и научно-медицинские труды в области организации медикаментозной терапии пациентам, перенесшим бариатрическую операцию. Было изучено и проанализировано 50 публикаций из научных электронных библиотек Elibrary, Pubmed, Cyberlenika, Google Scholar 2010 года и с 2020 года по настоящее время.

Результаты и обсуждение. После изучения научной литературы мы выявили целый спектр задач, с которыми необходимо справиться при комплексном подходе «врач-пациент» после проведения бариатрической операции. Часто после таких хирургических вмешательств у людей наблюдается анемия, вызванная недостатком таких компонентов, как железо или витамин В12. Проблемы с уровнем железа могут быть связаны с неполноценным рационом, трудностями усвоения или из-за сильных менструальных кровотечений у женщин [17, 18]. Особенно уязвимыми к недостатку витамина В12 становятся люди после коррекции анатомии желудка. Необходимо помнить, что недостаток этого витамина может привести к нервным расстройствам. Процедуры, воздействующие на тонкий кишечник, могут вызывать дефицит фолиевой кислоты. Не следует забывать о дополнительном введении пита-

тельных добавок, чтобы избежать соответствующей анемии [19–22].

Также крайне важен правильный выбор препаратов на основе железа. Необходимо учитывать их действенность и безопасный профиль. Известно, что некоторые из них могут вызвать побочные реакции. В частности, препараты на основе бисглицината обладают высокой биодоступностью и считаются более безопасными для приема.

Следует отметить, что бисглицинат железа, благодаря его усваиваемости и комфортному приему, выступает актуальной альтернативой при лечении анемии, обусловленной дефицитом железа [23, 24].

После бариатрической процедуры люди сталкиваются с риском возникновения проблем, связанных с дефицитом витамина D и сопутствующего гиперпаратиреоза. После таких вмешательств крайне рекомендовано регулярно контролировать содержание 25–ОН–витамина D в организме. Стабилизация его уровня обеспечивает защиту от гиперпаратиреоза, способствует укреплению костной ткани и снижает опасность остеопоротических травм. Четкие стан-

дарты для определения нормы 25–ОН–витамина D для такой категории пациентов в настоящее время еще не выработаны. Большое количество исследователей рекомендует ориентироваться на показатель >75 нмоль/л, однако некоторые специалисты утверждают, что достаточным может быть уровень >50 нмоль/л, подчеркивая актуальность дополнительных научных работ по данной теме [25–27].

Проверка на содержание тиамина, витаминов, растворяющихся в жирах, и таких микроэлементов как цинк, селен и медь, не всегда доступна в медицинских центрах из-за высокой стоимости или других ограничений. Однако, когда появляются признаки дефицита этих компонентов, их анализ становится необходимым. Основные признаки недостатка данных микроэлементов приведены в *таблице 1*.

Современная медицина подчеркивает необходимость быстрого реагирования на предполагаемый дефицит витамина B1 у людей после бариатрического вмешательства в случаях, если наблюдаются соответствующие симптомы или факторы риска [28, 29].

Таблица 1

Основные признаки недостатка микроэлементов

Table 1

Basic signs of trace element deficiency

Наименование витаминов и микроэлементов	Причины риска	Признаки недостатка
Тиамин	Рвотные реакции, интенсивное уменьшение веса, неустойчивое питание, чрезмерное увлечение алкогольными напитками, недостаток витамина B (во время ожидания ребенка или грудного кормления, при усиленной активности щитовидной железы), продолжительное использование препаратов, способствующих отводу жидкости.	Дезориентация, потеря равновесия и потеря сознания, неврологические и нервные поражения, преимущественно в ногах, проблемы с сердечной деятельностью, сопровождающиеся быстрым сердцебиением и дыхательными симптомами.
Витамин А	Медицинские операции в сфере бариатрии, сложности в ассимиляции пищи, проблемы с функцией печени, нерегулярный прием витамина А	Проблемы с видением в темное время суток, засушливость глаз, сухость кожных покровов, сбои в иммунной системе.
Витамин Е	Бариатрические вмешательства, недостаток витамина Е, сложности с жировой ассимиляцией при заболеваниях кишечника или печени.	Сложности при поднятии взгляда, потеря равновесия, проблемы с зрением ночью, уменьшение поля зрения, проблемы с памятью и мышлением, потеря чувствительности к вибрациям, дисфункция сердечного ритма.
Витамин К	Операции в области бариатрии, недостаток витамина К, трудности в усвоении жиров и использование некоторых лекарств.	Кровоизлияния, потеря плотности костей, усиление вероятности сердечно–сосудистых проблем.
Цинк	Операции в области бариатрии, растительные диеты, слабое усвоение цинка или его совместный прием с другими элементами, утрата цинка в определенных условиях.	Затруднения с регенерацией тканей, искажение восприятия вкуса, воспаление языка, потеря волос, проблемы с кожей, поражение ногтевых пластин, дефицит нестабильное эмоциональное состояние, психические сбои, светочувствительность, проблемы в иммунной системе.
Медь	Операции в области бариатрии, неполное усвоение меди из продуктов, использование большого количества цинка.	Уменьшение количества лейкоцитов, падение уровня тромбоцитов, поражения миелоидной ткани и периферических нервов.
Селен	Операции в области бариатрии, недостаточное усвоение минералов, в частности селена, из пищевых продуктов	Продолжительные расстройства желудочно–кишечного тракта, проблемы с обменом веществ в костях, поражение сердечной мышцы, невозможность зачатия, психологические и неврологические отклонения, снижение функции щитовидной железы.

Людам, прошедшим бариатрическую процедуру, необходимы комплексные добавки, содержащие такие элементы как тиамин, железо, цинк, медь и селен. Некоторым индивидам может понадобиться индивидуализированный прием определенных витаминов и минералов. Обзор рекомендованных добавок приведен в *таблице 2*.

Следует отметить, что даже при употреблении комплексов витаминов у некоторых индивидов может возникать дефицит определенного микроэлемента. Такие проблемы помогает своевременно определить и устранять постоянное биохимическое контролирование. Если показатели демонстрируют отклонения, необходимо установить причину и при-

Таблица 2

Обзор добавок, рекомендованных после процедуры бариатрии

Table 2

Overview of supplements recommended after a bariatric procedure

Наименование витаминов и микроэлементов	Особенности применения
Железо	Прием добавок с витаминами и минералами, включая железо, так как их способность усваивать железо из еды может уменьшиться.
	В период менструаций женщинам необходимо принимать 200 мг сульфата железа или аналогов, с возможностью коррекции на основе анализов.
	Лучше всего сочетать прием железа с цитрусовыми или добавками витамина С.
	При приеме добавок кальция и железа, нужно делать перерыв между ними в 2 часа из-за возможного конфликта усвоения.
Фолиевая кислота	Прием добавок, обеспечивающих до 800 мкг фолата ежедневно.
Витамин В12	Прием витамина В12 в качестве профилактики.
	Каждые 90 дней комплекс инъекций витамина В12.
	Поддержка уровня витамина D в крови в диапазоне от 50 до 75 нмоль/л.
	Желательное ежедневное потребление витамина D составляет от 2000 до 4000 МЕ.
Кальций и витамин D	Поддержание нужного уровня кальция через пищу.
	При стабильности некоторых показателей, но с повышенным уровнем паратиреоидного гормона, стоит рассмотреть комбинированный прием витамина D и кальциевых добавок.
	Чтобы максимизировать усвоение кальция, лучше делить дневную дозу на несколько этапов; применять карбонат кальция вместе с едой, а цитрат – между приемами пищи или во время их.
	Людам, склонным к образованию камней в мочевых путях, стоит обратить внимание на цитрат кальция как на оптимальный вариант.
	После хирургического воздействия на желудок важно рассмотреть возможность добавления витамина в рацион А.
Витамин А	При наличии признаков дефицита витамина А, необходим дополнительный прием этого компонента.
	При операциях, которые меняют процесс усвоения пищи, важно увеличить потребление витамина А до 10 000 МЕ каждый день, изменяя количество по ситуации.
Витамин Е	После операции необходимо повышенное потребление витамина Е, доходящее до 100 МЕ ежедневно.
Витамин К	После операции необходим прием индивидуальных доз витамина К
	Оптимальная начальная доза витамина К — около 300 мкг каждый день.
Цинк	Всем пациентам после бариатрической операции рекомендуется прием полноценных поливитаминных и минеральных комплексов, содержащих суточную норму потребления цинка
	После операций на желудке необходимо обеспечивать достаточное потребление цинка через комплексы витаминов и минералов. Рекомендованное потребление увеличивается до 15 мг ежедневно.
Медь	После бариатрической процедуры важно обеспечивать потребление комплексов витаминов и минералов, среди которых должно быть 2 мг меди.
Селен	После бариатрической процедуры, необходимо включить в режим добавки, содержащие селен.
	Чтобы избежать дефицита селена после оперативных вмешательств, влияющих на пищеварение, необходимо рассмотреть возможность дополнительного его приема.
	На стадии восстановления после операции, в течение примерно 3–4 месяцев, следует назначить тиамин или активные комплексы из витаминов В.
Тиамин	Людам с проблемами поглощения пищи, регулярной рвотой или быстрой утратой веса, необходимо увеличение дозы тиамина до 200–300 мг ежедневно или назначение усиленного комплекса витамина В.
	Очень важно держать пациентов в курсе о потенциальных последствиях недостатка тиамина и при первых симптомах, таких как долгосрочная рвота или недоедание, немедленно обращаться к доктору.

нять меры. Например, обнаружив анемию, первым делом определяют ее вид (может быть связана с дефицитом железа, В12 или фолиевой кислоты) и затем выбирают оптимальный подход к лечению. Если причина анемии или повышенной усталости неясна, необходима проверка цинка, меди и селена, с возможностью последующей коррекции. Обнаруженный дефицит витаминов следует устранять в соответствии с последними научными рекомендациями [30–32].

Женщинам, которые обратились к хирургии для решения проблемы с избыточным весом, следует рассматривать возможность материнства примерно через 12–18 месяцев после процедуры. Такой перерыв даст возможность стабилизировать вес и сформировать правильные пищевые привычки, обеспечивающие все необходимые питательные вещества [33].

В период ожидания ребенка после подобных хирургических процедур женщинам важно регулярно контролировать свой организм, включая регулярное исследование уровня таких веществ как ферритин, фолиевая кислота и различные витамины. Рекомендации включают в себя посещения специалиста по диетологии, который поможет настроить рацион.

При подготовке к беременности, женщинам стоит уделять повышенное внимание приему фолиевой кислоты для предотвращения возможных проблем у будущего ребенка. Рекомендуется потребление 400 мкг витамина В9 до и в начале беременности. Однако, у женщин с проблемами обмена веществ или диабетом может понадобиться увеличенная доза до 5 мг [34–36].

В первые месяцы беременности рекомендуется избегать комплексов с ретиноловым витамином А из-за его потенциального воздействия на плод. Если же возникает потребность в витамине А, предпочтение следует отдавать добавкам с бета-каротином, так как они безопаснее.

Также, женщины, прошедшие хирургические процедуры, могут столкнуться с недостатком витамина К во время беременности. Этот дефицит может вызвать ряд проблем для матери и ребенка. Поэтому контроль питания и уровня витамина К является крайне актуальным [37, 38].

В недавние годы мы стали свидетелями растущего числа детей и юношей, страдающих от сильного ожирения. Обычные подходы к устранению проблемы ожирения в этом возрасте включают в себя здоровое питание, изменение пищевых привычек, активный образ жизни и иногда медикаментозное лечение. Однако, многие молодые люди, добившись временных результатов, в итоге возвращаются к своему прежнему состоянию. Последние данные показывают преимущества хирургического вмешательства в таких ситуациях: устойчивое снижение веса и снижение таких проблем, связанных с ожирением, как повышенное давление или сахарный диабет 2 типа [39, 40].

Впрочем, многие врачи все еще сомневаются в безопасности такого метода для подростков. Но статистика показывает растущую популярность бариатрических процедур среди молодежи, осо-

бенно в странах, таких как США. Среди популярных процедур можно выделить регулирование размера желудка и частичное удаление желудка.

Важным аспектом является то, что после операции многие юные пациенты сталкиваются с нехваткой витаминов и минералов.

В этом случае рекомендуется постоянный мониторинг состояния молодых пациентов, наблюдение за режимом питания и адаптация диеты, для оптимального развития и роста молодого организма [41–43].

Современные методики British Obesity & Metabolic Surgery Society CIO (BOMSS) в области анализа и регулирования уровня микроэлементов до и после бариатрического вмешательства обладают значительным потенциалом практического применения в медицине. Они отличаются от прежних документов, например, таких как рекомендации от Эндокринологического сообщества России, где акцент делался на мониторинге после операции. Однако, British Obesity & Metabolic Surgery Society CIO (BOMSS) подчеркнули важность предварительного обследования и коррекции микронутриентов до операции. Эта потребность проявилась благодаря исследованиям, показавшим дефицит витаминов и минералов у лиц с ожирением [44]. Результаты указывают на то, что раннее обнаружение и устранение этих проблем может предотвратить их развитие после операции и улучшить общий уровень здоровья пациентов.

В последних рекомендациях British Obesity & Metabolic Surgery Society CIO (BOMSS) и других авторитетных источниках, включая American Association of Clinical Endocrinology (AACE)/American College of Endocrinology (ACE), исследовательское общество по вопросам ожирения, The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery ASMBS и The American Society of Anesthesiologists (ASA), а также благотворительный проект Obesity Canada, этой теме уделено особое внимание. Медицинские ассоциации предлагают стандартизированный пакет диагностических процедур: общий анализ крови, проверка состояния печени и почек, а также определение уровня различных витаминов и минералов. Все обнаруженные дисбалансы рекомендуется нормализовать до проведения хирургического вмешательства [45, 46].

До недавнего времени специалисты сталкивались с нехваткой методик по уходу за будущими матерями, прошедшими через бариатрическую операцию. На данный момент уже имеются методические указания по подготовке к родам и потреблению минерально-витаминных комплексов для этой категории женщин, сформулированные организациями как British Obesity & Metabolic Surgery Society CIO, American Association of Clinical Endocrinology, American College of Endocrinology, The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery и The American Society of Anesthesiologists. Предполагается, что российская медицинская общественность также скоро дополнит свои стандарты этой темой [47].

British Obesity & Metabolic Surgery Society CIO акцентируют особое внимание на молодых пациентах, проходящих лечение ожирения хирургическим

методом, в частности, на их высокой предрасположенности к дефициту питательных веществ в период активного физического и эмоционального развития [48–50].

Выводы. Представленные в данном обзоре особенности и научно-практические подходы к проведению медикаментозной терапии пациентов, перенесших бариатрическую операцию, позволят в дальнейшем более четко определить стратегию их реабилитации и особенности будущего образа жизни.

Важно отметить, что анализ пищевых привычек до операции и предоперационное биохимическое отслеживание уровня витаминов и минералов, являются основополагающими для достижения оптимального уровня ухода за пациентами с ожирением перед бариатрическим лечением.

Текущие медицинские директивы предлагают комплексное сопровождение разных групп населения, включая когорту пациентов разных возрастов и беременных, на всех этапах бариатрического вмешательства. Основная цель – долгосрочное уменьшение веса и снижение сопутствующих рисков. Внедряя такие методики, можно значительно повысить уровень медицинской помощи, уменьшить вероятность осложнений и улучшить самочувствие пациентов, столкнувшихся с проблемой ожирения. В перспективе целесообразно глубже изучать тему бариатрических операций и формировать всеобъемлющие рекомендации на российском уровне, для комплексного подхода к лечению ожирения и грамотной коррекции медикаментозной терапии. Нужно осознавать, что людям, пережившим эту процедуру, важно следить за приемом витаминов и минералов, назначаемых лечащим врачом, и при долгосрочном приеме витаминов и минеральных добавок важно их выбирать высокого качества. Этот процесс должен находиться под присмотром команды медицинских специалистов различных профилей. Доктора, работающие с такими пациентами, должны быть компетентны в вопросах нутрициологии.

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. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Сардинов Р.Т. Проблема выявления и коррекции дефицитов микро- и макроэлементов после бариатрических операций // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 261–265. [Salukhov VV, Kovalevskaya EA, Sardinov RT. Problema vyavleniya i korrekcii deficitov mikro- i makroelementov posle bariatricheskikh operacij [The problem of detecting and correcting deficiencies of micro- and macronutrients after bariatric surgery]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2022; 24 (4): 261–265. (In Russ.).]
2. Peterli R, Wolnerhanssen BK, Peters T, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux–Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity. JAMA. 2018; 319 (3): 255–265.
3. Takahashi EA, Takahashi N, Reisenauer CJ, et al. Body composition changes after left gastric artery embolization in overweight and obese Individuals. Abdominal Radiology. 2019; 44 (7): 2627–2631.
4. Егшатын Л.В., Кушханашхова Д.А., Ермилова Е.С., Аскерханов Р.Г. Микробиота кишечника у пациентов с ожирением и после бариатрических операций // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т.13, № 1. – С.5–16. [Egshatyan LV, Kushkhanashkhova DA, Ermilova ES, Askerkhanov RG. Mikrobiota kishchnika u pacientov s ozhireniem i posle bariatricheskikh operacij [Intestinal microbiota in obese patients and after bariatric surgery]. Endokrinnaya khirurgiya [Endocrine surgery]. 2019; 13 (1): 5–16. (In Russ.).]
5. Schouten R, Wiryasaputra DC, van Dielen F, et al. Long-Term Results of Bariatric Restrictive Procedures: A Prospective Study. Obesity Surgery. 2010; 20 (12): 1617–1626.
6. Малихина А.И. Нерешенные вопросы витаминно-минеральной поддержки пациентов, перенесших бариатрические операции // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С.31–36. [Malykhina AI. Nereshennyye voprosy vitaminno–mineralnoj podderzhki pacientov, perenesshih bariatricheskikh operacii [Unresolved issues of vitamin and mineral support for patients who underwent bariatric surgery]. Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]. 2019; 16 (4): 31–36. (In Russ.).]
7. Богдан В.Г., Варикаш Д.В., Дорох Н.Н. Эффективность гастрощунтирующих операций у пациентов с морбидным ожирением с различными типами нарушения пищевого поведения // Военная медицина. – 2017. – № 2. – С.34–40. [Bogdan VG, Varikash DV, Dorokh NN. Effektivnost gastroshuntiruyushih operacij u pacientov s morbidnym ozhireniem s razlichnymi tipami narusheniya pishevogo povedeniya [The effectiveness of gastric bypass surgery in patients with morbid obesity with various types of eating disorders] Voennaya medicina [Military medicine]. 2017; 2: 34–40. (In Russ.).]
8. Moura D, Oliveira J, De Moura EG, et al. Effectiveness of intragastric balloon for obesity: A systematic review and metaanalysis based on randomized control trials. Surg Obes Relat Dis. 2016; 12 (2): 420–429.
9. Омаров Т.И.О., Маилова А.А.К. Оценка эффективности рукавной резекции желудка в лечении пациентов с ожирением // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С.14–17. [Omarov TIO, Mailova AAK. Ocenka effektivnosti rukavnoj rezekcii zheludka v lechenii pacientov s ozhireniem [Evaluation of the effectiveness of sleeve gastric resection in the treatment of obese patients]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2017; 98 (1): 14–17. (In Russ.).]
10. Coulman KD, Blazeby JM. Health–related Quality of Life in Bariatric and Metabolic Surgery. Current Obesity Reports. 2020; 9 (3): 307–314.
11. Buzgova R, Buzga M, Holeczy P, Zonca P. Evaluation of Quality of Life, Clinical Parameters, and Psychological Distress after Bariatric Surgery: Comparison of the Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Laparoscopic Greater Curvature Plication. Bariatric Surgical Practice and Patient Care. 2016; 11 (4): 169–176.
12. Gupta S, Lodha R, Kabra Gupta SK, Asthma S. GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. Indian Journal of Pediatrics. 2018; 85 (10): 887–892.
13. Аскерханов Г.Р., Садыки М.Н., Аскерханов Р.Г. Качество жизни пациентов с ожирением после продольной резекции желудка // Вестник ДГМА. – 2019. – Т. 3, № 32. –

- C.29–37. [Askerkhanov GR, Sadyki MN, Askerkhanov RG. Kachestvo zhizni pacientov s ozhireniem posle prodolnoy rezekcii zheludka [Quality of life of obese patients after longitudinal gastric resection]. Vestnik DGMA [Bulletin of the DGMA]. 2019; 3 (32): 29–37. (In Russ.)].
14. Чехонина Ю.Г., Гаппарова К.М., Лапик И.А., Аскерханов Р.Г. Оценка фактического питания и витаминно–минеральной обеспеченности у пациентов, перенесших бариатрические операции // Вопросы диетологии. – 2021. – Т.11, № 3. – С.13–17. [Chekhonina YG, Gapparova KM, Lapik IA, Askerkhanov RG. Ocenka fakticheskogo pitaniya i vitaminno–mineralnoj obespechenosti u pacientov, perenessih bariatricheskie operacii [Assessment of actual nutrition and vitamin and mineral security in patients who underwent bariatric surgery] Voprosy dietologii [Questions of dietetics]. 2021; 11 (3): 13–17. (In Russ.)].
 15. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. [и др.]. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С.7–122. [Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017: Rossijskie nacionalnye rekomendacii [Cardiovascular prevention 2017: Russian national recommendations]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 23 (6): 7–122. (In Russ.)].
 16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. [и др.]. Лечение морбидного ожирения у взрослых // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 1. – С.53–70. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Lechenie morbidnogo ozhireniya u vzroslyh [Treatment of morbid obesity in adults]. Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]. 2018; 15 (1): 53–70. (In Russ.)].
 17. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н., [и др.]. Метаболизм железа в условиях инфекции // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – Т.1. – С.90–99. [Orlov YP, Govorova NV, Lukach VN, Baitugaeva GA, Klementyev AV, Kakulya EN. Metabolizm zheleza v usloviyah infekcii [Iron metabolism in conditions of infection]. Vestnik intensivnoj terapii imeni AI Saltanova [Bulletin of intensive therapy named after AI Saltanov]. 2020; 1: 90–99. (In Russ.)].
 18. Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Половозрастная эпидемиология ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 2. – С.17–22. [Menshikova LV, Babanskaya EB. Polovozrastnaya epidemiologiya ozhireniya [Gender and age epidemiology of obesity]. Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]. 2018; 15 (2): 17–22. (In Russ.)].
 19. Мирчук К.К., Василевский Д.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Метаболические эффекты бариатрических операций // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 2. – С.99–109. [Mirchuk KK, Vasilevsky DI, Anisimova KA, Davletbaeva LI. Metabolicheskie efekty bariatricheskikh operacij [Metabolic effects of bariatric operations]. Pediatr [Pediatrician]. 2019; 10 (2): 99–109. (In Russ.)].
 20. Вольнкина А.П., Золотоедов В.И., Наумова Н.В. [и др.]. Развитие железодефицитной и В12–дефицитной анемии у пациентов после бариатрических операций // Многопрофильный стационар. – 2022. – Т. 9, № 2. – С.56–60. [Volinkina AP, Zolotoyedov VI, Naumova NV, et al. Razvitie zhelezodeficitnoj i V12–deficitnoj anemii u pacientov posle bariatricheskikh operacij [The development of iron deficiency and B12 deficiency anemia in patients after bariatric surgery]. Mnogoprofilnyj stacionar [Multidisciplinary hospital]. 2022; 9 (2): 56–60. (In Russ.)].
 21. Фишман М.Б., Куприн П.Е., Турмаханов С.Т. Наиболее часто применяемая в бариатрической практике операция продольной резекции желудка. Отдаленные результаты // Эндоскопическая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С.17–22. [Fishman MB, Kuprin PE, Turmakhanov ST. Naibolee chasto primenyaemaya v bariatricheskoj praktike operaciya prodolnoy rezekcii zheludka; Otdalennye rezultaty [The most commonly used operation in bariatric practice is longitudinal gastric resection; Long-term results]. Endoskopicheskaya hirurgiya [Endoscopic surgery]. 2019; 25 (1): 17–22. (In Russ.)].
 22. Aljiffry M, Habib R, Kotbi E, et al. Acute Pancreatitis: A Complication of Intra-gastric Balloon. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2017; 27 (6): 456–459.
 23. Ball W, Raza S, Loy J, et al. Effectiveness of Intra-Gastric Balloon as a Bridge to Definitive Surgery in the Super Obese. Obesity Surgery. 2019; 29 (6): 1932–1936.
 24. Weiss CR, Abiola GO, Fischman AM, et al. Bariatric Embolization of Arteries for the Treatment of Obesity (BEAT Obesity) Trial: Results at 1 Year. Radiology. 2019; 291 (3): 792–800.
 25. Фирсова Л.Д., Бодунова Н.А., Полякова В.В., Аскерханов Р.Г. Бариатрический пациент на приеме у гастроэнтеролога до и после операции // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 16. – С.102–107. [Firsova LD, Bodunova NA, Polyakova VV, Askerkhanov RG. Bariatricheskij patsiyent na priyeme u gastroenterologa do i posle operatsii [A bariatric patient at a gastroenterologist's appointment before and after surgery]. Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]. 2021; 17 (16): 102–107. (In Russ.)].
 26. Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, et al. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. Obesity Facts. 2018; 11 (4): 335–343.
 27. Dolezalova–Kormanova K, Buchwald JN, Skochova D, et al. Five-Year Outcomes: Laparoscopic Greater Curvature Plication for Treatment of Morbid Obesity. Obesity Surgery. 2017; 27 (11): 2818–2828.
 28. Гуреева И.Л., Волкова А.Р., Семикова Г.В. [и др.] Удовлетворенность качеством жизни и эмоциональное состояние у пациентов с морбидным ожирением до и после бариатрических операций // Вестник международного центра исследования качества жизни. – 2021. – № 37–38. – С.21–30. [Gureeva IL, Volkova AR, Semikova GV, et al. Udovletvorennost kachestvom zhizni i emocionalnoe sostoyanie u pacientov s morbidnym ozhireniem do i posle bariatricheskikh operacij [Satisfaction with the quality of life and emotional state in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery]. Vestnik mezhnatsionalnogo centra issledovaniya kachestva zhizni [Bulletin of the International Center for Quality of Life Research]. 2021; 37–38: 21–30. (In Russ.)].
 29. Muir LA, Neeley CK, Meyer KA, et al. Adipose tissue fibrosis, hypertrophy, and hyperplasia: Correlations with diabetes in human obesity. Obesity (Silver Spring). 2016; 24 (3): 597–605.
 30. Кручинин Е.В., Маликова А.Ж., Орлова И.С., Саидова П.А. Показатели углеводного обмена у пациентов с ожирением после выполненной бариатрической операции // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5, № 1(16). – С.92–94. [Kruchinin EV, Malikova AZh, Orlova IS, Saidova PA. Pokazateli uglevodnogo obmena u pacientov s ozhireniem posle vypolnennoj bariatricheskoj operacii [Indicators of carbohydrate metabolism in obese patients after bariatric surgery]. Universitetskaya medicina Urala [University medicine of the Urals]. 2019; 5, 1 (16): 92–94. (In Russ.)].
 31. Molina GA, Palacios Gordon MF, Jerez Ortiz JR, et al. Bowel obstruction due to the migration of the deflated intragastric balloon, a rare and potentially lethal complication. Journal of Surgical Case Reports. 2019; 4: 1–4.

32. Musella M, Susa A, Manno E, et al. Complications Following the Mini/One Anastomosis Gastric Bypass (MGB/OAGB): a Multi-institutional Survey on 2678 Patients with a Mid-term (5 Years) Follow-up. *Obesity Surgery*. 2017; 27 (11): 2956–2967.
33. Pishе M–E, Tardif I, Auclair A, Poirier P. Effects of bariatric surgery on lipid–lipoprotein profile. *Metabolism*. 2021; 115: 1–41.
34. Смурова Е.Л. Особенности пищевого поведения у пациентов с морбидным ожирением до и после бариатрической операции // *Forcipe*. – 2022. – Т. 5, № S3. – С.378–379. [Smurova EL. Osobennosti pishhevogo povedeniya u pacientov s morbidnym ozhireniem do i posle bariatricheskoj operacii [Peculiarities of eating behavior in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery]. *Forcipe* [Forcipe]. 2022; 5 (S3): 378–379. (In Russ.)].
35. Hachem A, Brennan L. Quality of life outcomes of bariatric surgery: a systematic review. *Obesity Surgery*. 2016; 26 (2): 395409.
36. Hassn A, Luhmann A, Rahmani S, Morris–Stiff G. Medium–Term Results of Combined Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Modified Jejun–ileal Bypass in Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 2016; 26 (10): 2316–2323.
37. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13 (3): 479–504.
38. Lee YH, Park J, Min S, et al. Impact of Visceral Obesity on the Risk of Incident Metabolic Syndrome in Metabolically Healthy Normal Weight and Overweight Groups: A Longitudinal Cohort Study in Korea. *Korean Journal of Family Medicine*. 2020; 41 (4): 229–236.
39. Lukacs A, Horvath E, Mate Z, et al. Abdominal obesity increases metabolic risk factors in non–obese adults: a Hungarian cross–sectional study. *BMC Public Health*. 2019; 19 (1): 1–8.
40. Аутлев К.М., Кручинин Е.В., Алиев Ф.Ш. [и др.] Динамика развития артериальной гипертензии у пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрическую операцию // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2020. – Т. 21, № 1(101). – С.75–78. [Autlev KM, Kruchinin EV, Aliev FS, et al. Dinamika razvitiya arterialnoj gipertenzii u pacientov s morbidnym ozhireniem, pernessih bariatricheskuyu operaciyu [Dynamics of arterial hypertension in patients with morbid obesity who underwent bariatric surgery]. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical science and education of the Urals]. 2020; 21, 1 (101): 75–78. (In Russ.)].
41. Talebpour M, Sadid D, Talebpour A, et al. Comparison of Short–Term Effectiveness and Postoperative Complications: Laparoscopic Gastric Plication vs Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery*. 2017; 28 (4): 996–1001.
42. Tell GS, Kolotkin RL, et al. Changes in quality of life 5 years after sleeve gastrectomy: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2019; 9 (9): 1–11.
43. Trang J, Lee SS, Miller A, et al. Incidence of nausea and vomiting after intragastric balloon placement in bariatric patients – A systematic review and meta–analysis. *International Journal of Surgery*. 2018; 57: 22–29.
44. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2014; 24 (1): 42–55.
45. Неймарк М.И., Жилин С.В. Особенности инфузионной терапии при бариатрических операциях // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 6. – С.48–54. [Neymark MI, Zhilin SV. Osobennosti infuzionnoj terapii pri bariatricheskih operaciyah [Features of infusion therapy in bariatric surgery]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* [Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care]. 2022; 19 (6):48–54. (In Russ.)].
46. Poelmeijer YQM, van der Knaap ETW, Marang–van de Mheen PJ. Measuring quality of life in bariatric surgery: a multicentre study. *Surgical Endoscopy*. 2020; 34 (12): 5522–5532.
47. Рекун Е.Г., Шубина С.Н., Хрущ И.А., Дорох Н.Н. Важность оценки психического статуса пациентов перед проведением бариатрических операций (с описанием клинического случая) // *Военная медицина*. – 2022. – № 1 (62). – С.108–110. [Rekun EG, Shubina SN, Khrushchev IA, Dorokhov NN. Vazhnost ocenki psihicheskogo statusa pacientov pered provedeniem bariatricheskih operacij (s opisaniem klinicheskogo sluchaya) [The importance of assessing the mental status of patients before bariatric surgery (with a description of the clinical case)]. *Voennaya medicina* [Military medicine]. 2022; 1 (62): 108–110. (In Russ.)].
48. Climent E, Benaiges D, Goday A, Villatoro M. Morbid obesity and dyslipidaemia: The impact of bariatric surgery. *Clin. Investig. Arterioscler*. 2020; 32 (2): 79–86.
49. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 14 (3): 160–169.
50. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–3104.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ МАЛЬФОРМАЦИИ КИАРИ 0, 1 И «ПОГРАНИЧНОГО» ТИПОВ

САКОВЕЦ ТАТЬЯНА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0713-9836; Scopus Author ID: 35300646500; Web of Science Researcher ID: GXV-6528-2022; канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: tsakovets@yandex.ru

РЫБКИНА НАДЕЖДА ЛЕОНИДОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4938-9371; Scopus Author ID: 528073; Web of Science Researcher ID: Y-9450-2018; канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 36. E-mail: natasha160899@yandex.ru

Реферат. Введение. Внедрение современных методов нейровизуализации сделало возможным выявление тонких особенностей строения задней черепной ямки и краниовертебрального перехода, а также дислокации миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, имеющих клинически манифестные и субклинические формы. **Цель исследования.** Изучение особенностей клинических проявлений мальформации Киари 0, 1 и «пограничного» типов. **Материал и методы.** Для анализа литературы использовались источники из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системы eLibrary. **Результаты и их обсуждение.** Наиболее часто встречающейся патологией задней черепной ямки является мальформация Киари 1 типа, которая связана с мезодермальным дефектом и отсутствием соответствия размеров задней черепной ямки и невральных структур, заполняющих ее. Для определения степени мальформации Киари целесообразно уточнять степень дислокации миндалин мозжечка. Принята классификация дислокации миндалин мозжечка, при которой I степень дислокации миндалин мозжечка характеризуется опущением миндалин мозжечка ниже уровня большого затылочного отверстия; II степень присуща опущению миндалин мозжечка до уровня С2 позвонка в сочетании со смещением варолиева моста и продолговатого мозга ниже линии Twining. Дислокация миндалин мозжечка III степени квалифицируется при смещении миндалин мозжечка в сочетании с интракраниальной гипертензией. При дислокации миндалин мозжечка IV степени наблюдается гипоплазия мозжечка, сопровождающаяся смещением продолговатого мозга. Возникновение сирингомиелии при мальформации Киари 0 типа связано с нарушением ликвородинамики в области краниовертебрального перехода, аналогичные расстройства ликворообращения выявляются при мальформации Киари 1 типа. Мальформация Киари 1 типа и «пограничная» мальформация Киари проявляются в виде упорных краниалгий, болей в шейном отделе позвоночника, отоневрологических, зрительных нарушений, респираторных, психологических и когнитивных расстройств, выявляется поражение мозжечковых и стволовых структур головного мозга, а также спинного мозга и другие более редкие признаки поражения центральной нервной системы. **Выводы.** Таким образом, необходимо дальнейшее исследование особенностей развития клинической симптоматики при мальформации Киари 0, 1 и «пограничного» типов для оценки динамики течения заболевания и выбора адекватной тактики лечения.

Ключевые слова: мальформация Киари, клинические проявления мальформации Киари, лечение мальформации Киари.

Для ссылки: Саковец Т.Г., Рыбкина Н.Л. Особенности клинических проявлений при мальформации Киари 0, 1 и «пограничного» типов // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.112–117. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).112-117.

CLINICAL MANIFESTATION FEATURES OF CHIARI TYPE 0, 1, AND “BORDERLINE” MALFORMATIONS

SAKOVETS TATYANA G., ORCID ID: 0000-0002-0713-9836; Scopus Author ID: 35300646500; Web of Science Researcher ID: GXV-6528-2022; Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Neurology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: tsakovets@yandex.ru

RYBKINA NADEZHDA L., ORCID ID: 0000-0003-4938-9371; Scopus Author ID: 528073; Web of Science Researcher ID: Y-9450-2018; Cand. sc. med, Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: natasha160899@yandex.ru

Abstract. Introduction. Introduction of advanced neuroimaging methods has made it possible to identify subtle structural features of the posterior cranial fossa and craniovertebral junction, as well as the dislocation of cerebellar tonsils into the foramen magnum, which have clinically overt and subclinical forms. **Aim:** To study the clinical manifestation features of Chiari type 0, 1, and “borderline” malformations. **Materials and Methods.** For literature analysis, the sources were used from international databases, such as Web of Science, Scopus, and PubMed, and the Russian library system, eLibrary. **Results and Discussion.** The most common pathology of the posterior cranial fossa is Chiari type 1 malformation associated with a mesodermal defect and with discrepancies between the sizes of the posterior cranial fossa and the neural structures that fill it. To assess the Chiari malformation grade, it is advisable to specify the dislocation grades of cerebellar tonsils. There is a common classification of cerebellar tonsil dislocations, in which the dislocation grade 1 of cerebellar tonsils is characterized by the descent of cerebellar tonsils below the foramen magnum level; grade 2 is inherent in dislocation of the cerebellar tonsils down to the C2 vertebra level in combination with displacing the pons and medulla oblongata below the Twining line. Grade 3 dislocation of the cerebellar tonsils is where the cerebellum tonsil displacement is combined with intracranial hypertension. In case of the degree 4 dislocation of the cerebellar tonsils, cerebellar hypoplasia is observed, accompanied by a displacement of the medulla oblongata. The occurrence

of syringomyelia in Chiari type 0 malformation is associated with liquor dynamic disorders in the craniovertebral junction region; the similar liquor circulation disorders are detected in Chiari type 1 malformation. Chiari type 1 and "borderline"-type malformations manifest as persistent cranialgia, pain in the cervical spine, otoneurologic and visual disorders, respiratory, psychological, and cognitive disorders, damage to the cerebellar and stem structures of the brain, damage to the spinal cord, and other, more rare signs of damage to the central nervous system. **Conclusions.** Thus, it is necessary to further study the features of developing clinical symptoms in Chiari type 1, 0, and "borderline" malformations to assess the changes in the course of the disease and select an adequate treatment strategy.

Keywords: Chiari malformation, clinical manifestations, treatment.

For reference: Sakovets TG, Rybkina NL. Clinical manifestation features of Chiari type 0, 1, and "borderline" malformations. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 112-117. **DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(2).112-117.

Введение. Внедрение современных методов нейровизуализации сделало возможным выявление тонких особенностей строения задней черепной ямки (ЗЧЯ) и краниовертебрального перехода (КВП), а также дислокации миндалин мозжечка (ДММ) в большое затылочное отверстие, имеющих клинически манифестные и субклинические формы. Для определения степени мальформации Киари (МК) целесообразно уточнять степень ДММ [1,2]. Принята классификация ДДМ, при которой I степень ДММ характеризуется опущением миндалин мозжечка ниже уровня БЗО; II степень присуща ДММ до уровня С2 позвонка в сочетании со смещением варолиева моста и продолговатого мозга ниже линии Twining. ДММ III степени квалифицируется при смещении миндалин мозжечка в сочетании с интракраниальной гипертензией. При ДММ IV степени наблюдается гипоплазия мозжечка, сопровождающаяся смещением продолговатого мозга.

Цель исследования. Изучение особенностей клинических проявлений мальформации Киари 0, 1 и «пограничного» типов.

Материал и методы. Для анализа литературы использовались источники из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системы eLibrary.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время добавлены подклассы при учете МК, текущие классификации включают различные подтипы МК: МК-0 характеризуется эктопией миндалин мозжечка менее 2 мм, МК-0,5 – ДММ 2-4 мм, МК-1 – ДММ на 5 мм, МК-1,5 – эктопией миндалин мозжечка 5 мм и более в сочетании с выраженным опущением ствола мозга ниже края БЗО. Выделяются также МК-2, МК-3 (подтип МК-3,5), пороки развития Киари-4 и Киари-5 [3,4,5]. В настоящее время спорным остаются вопросы, касающиеся особенностей движения ликвора в зоне КВП, аномалий ЗЧЯ, центральной нервной системы, кровеносных сосудов, особенностей наследования развития аномалий КВП [6].

Наиболее часто встречающейся патологией ЗЧЯ является МК-1, которая связана с мезодермальным дефектом и отсутствием соответствия размеров ЗЧЯ и невральных структур, заполняющих ее. Возникновение МК-1 определяется истечением спинно-мозговой жидкости (СМЖ) через открытый дефект нервной трубки и неокклюзированный позвоночник. Таким образом, возникает снижение внутричерепного давления, сброс ликвора через центральный канал, что обуславливает уменьшение количества СМЖ в желудочковой системе вследствие нарушения ее возврата. Развитие рас-

ширения желудочковой системы, интракраниальной гипертензии, нарушения ликвородинамики связано с нарушением расширения черепной коробки вследствие отсутствия движущей силы ликвора, что определяет формирование тесной ЗЧЯ и каудальное смещение ствола мозга и мозжечка через БЗО [7,8]. Ряд авторов считает значимым в развитии МК родовой травмы [9], предполагая важную роль в ее развитии патологической подвижности клиновидно-решетчатного и клиновидно-затылочного синхондрозов, обусловленных пульсацией структур головного мозга [9].

Считается, что МК наблюдается у 0,1-0,5% населения, однако точную распространенность указанной патологии оценить затруднительно ввиду неспецифичности клинических симптомов [8]. Считается, что в США у 215 000 пациентов может определяться МК-1, что делает ее самой распространенной аномалией КВП среди МК [10]. Выявление спорадических случаев МК-1 становится типичным при использовании нейровизуализации [11, 12].

МК-1 обычно диагностируется во взрослом возрасте [13, 14], характеризуется развитием различных клинических проявлений [15], однако в ряде случаев манифестация заболевания наблюдается в молодом возрасте [16].

МК-1 является манифестной, особенно при низком уровне эктопии миндалин мозжечка (≤ 5 мм), бессимптомный в 50% случаев [17].

До сих пор определение МК-1 остается спорным, ряд авторов обсуждают вопрос, считать ли МК-1 нейровизуализационным феноменом или патологическим состоянием с наличием особых клинических симптомов, специфичных для МК-1 [18]. Необходимо учитывать, что граница, разделяющая патологические изменения КВП от его нормального анатомического варианта строения может быть размыта [18]. Исследователями обсуждаются дефиниции МК-1 как «симптомной», «бессимптомной» и «тонзиллярной эктопии» [19]. МК-1 представляет собой состояние, значительно отличающееся от МК 2-4 типов. В отличие от них, МК-1, по мнению некоторых авторов, скорее следует рассматривать в качестве особого синдрома, чем порока развития [20].

Большинство клинических когортных исследований показывают одинаковую распространенность среди обоих полов или незначительное преобладание среди женщин. Не выявлено значимой этнической или географической зависимости распространенности МК-1. Тем не менее, ранее были выявлены области со значительной частотой МК-1, с преобладанием в определенных этнических груп-

пах и изолятах. В одном из районов Республики Татарстан распространённость МК-1 с клиническими проявлениями (при эктопии 5 мм и более) составила 275 случаев на 100 тыс. населения, а при учёте пациентов с МК-1 с клинически значимой «подпороговой» эктопией 2-4 мм – 413 случаев на 100 тыс. населения [21, 22].

Считается, что не выявлена взаимосвязь клинических проявлений с патологией КВП в случае опущения миндалин мозжечка менее 5 мм, что не исключает диагноз МК-1. В настоящее время обсуждается значимость «пограничной» МК [21].

У пациентов с «пограничной» МК (ДММ 3-5 мм) наблюдаются объясняющие клинические симптомы уменьшение размера ЗЧЯ, БЗО и верхнего шейного отдела позвоночника, тесное прилегание миндалин мозжечка к продолговатому мозгу на уровне БЗО [23].

Клинические проявления при МК-0.

Сирингомиелия без ДДМ была впервые описана Ньютоном в 1969 г. В 1998 году Iskandar et al. назвал это состояние МК-0, при которой симптомы и размер сирингомиелической полости уменьшились после декомпрессии ЗЧЯ [24]. МК-0 присуще наличие сирингомиелии без явного опущения миндалин мозжечка [25] или минимальной (<3 мм) ДММ [15, 24]. Возникновение сирингомиелии при МК-0 связано с нарушением ликвородинамики в области КВП, аналогичные расстройства ликворообращения выявляются при МК-1. МК-0 ряд авторов считает «пограничной МК» и «патологией с Киари-подобными проявлениями», в то время как другие авторы описывали ее как «уменьшение cisterna magna» [26].

МК-0 некоторыми авторами признается особой формой уникальной мальформации ЗЧЯ [24, 25, 27-29]. Другие исследователи считают, что МК-0 является подтипом МК-1 и не следует выделять МК-0 в отдельную рубрику классификации [30].

Клинические проявления при МК-1 и «пограничной» МК.

Оценка распространённости МК-1 и «пограничной» МК затруднена вследствие наличия асимптомных форм этих аномалий КВП. Трудности в учёте представленности МК-1 и ДММ связаны с различным дизайном исследований, выборкой групп [31]. Мнение авторов о частоте симптомных форм МК-1 и «пограничной» МК противоречиво: некоторые авторы считают, что у около 2/3 пациентов с указанной аномалией КВП выявляются клинические симптомы [32], по другим, более современным данным, у аналогичной части больных с МРТ-верифицированными МК-1 и пограничной МК не наблюдаются признаки МК [32].

Для развития и выраженности клинической симптоматики при МК-1 и «пограничной» МК значимым является наличие сопутствующих патологий: гидроцефалии, интракраниальной гипотензии, изменения размеров и конфигурации ЗЧЯ, БЗО, анатомических соотношений невральных структур ЗЧЯ, особенностей расположения зуба С2 позвонка, врожденного атланта-аксиального вывиха, стеноза позвоночного канала.

МК-1 и «пограничная» МК проявляются в виде упорных краниалгий, более в шейном отделе позвоночника, отоневрологических, зрительных нарушений [33, 34], респираторных, психологических и когнитивных расстройств [13, 14, 34-38], выявляется поражение мозжечковых и стволовых структур головного мозга, а также поражение спинного мозга и другие более редкие признаки поражения центральной нервной системы [14, 39, 40].

Среди последних зафиксировано поражение отводящего нерва, лицевой гемиспазм, расстройства сердечного ритма, пароксизмальные расстройства сознания, drop-attacks, ортопноэ [41, 42]. Бульбарные симптомы, центральное апноэ и храп, направленный вниз нистагм, туловищная атакия, вегетативные нарушения, синкопальные состояния, нарушения сердечного ритма, поражение тройничного и языкоглоточного нервов являются следствием прямого компримирующего действия на структуры ЗЧЯ [42, 43]. Редко наблюдается сочетание диплопии, пареза голосовых связок и головокружения [44]. Decq et al. сообщили о двух случаях нарушения зрения [45]. У одного больного наблюдалась диплопия, сопровождающаяся отёком зрительного нерва, в единичном случае регистрировался однократный короткий эпизод преходящей слепоты [41].

Преимущественно провоцирующиеся Вальсальва-подобными маневрами цефалгии при МК-1 локализируются в затылочной области. Головокружение является чаще всего несистемным, провоцирующимся изменением позиции тела, сопровождается неустойчивостью при ходьбе при стремительных движениях. Также у пациентов отмечаются цервикалгии, корешковые болевые синдромы, боли жгучего характера на грудном уровне, общая слабость и утомляемость [14, 40, 46]. Краниалгии и цервикокраниалгии обуславливаются нарушением ликвородинамики в области БЗО. Головокружение, шум в ушах, гипакузия и/или гиперракузия, осцилопсия и нистагм наблюдаются у большинства пациентов с МК-1 [14]. Только в нескольких исследованиях изучались тенденции в соотношении клинических и нейровизуализационных феноменов МК-1 [14].

Необходима клиническая настороженность при выявлении признаков поражения спинного мозга, более нейропатического характера, левостороннего сколиоза в грудном отделе позвоночника, учитывая возможное наличие у пациентов с подобными признаками наличие МК-1 [42].

Симптомы МК-1 и «пограничной» МК неспецифичны, что затрудняет диагностику указанной нозологии без проведения нейровизуализации. Отсутствие патогномоничных симптомов определяет случайность обнаружения МК-1 при нейровизуализации у ¼ пациентов с клиническими симптомами указанной патологии [33]. Симптоматика МК-1 у взрослых, за редким исключением, развивается медленно, реже – скачкообразно нарастая или внезапно стабилизируясь.

Клинические симптомы МК-1 часто сочетаются с различными неврологическими нозологиями, включая фибромиалгию и синдром хронической усталости [47], что представляет значительные

сложности при дифференциальной диагностике МК-1. Более, чем у трети больных (37%) отмечались симптомы МК-1, проявляющиеся в течение жизни. 34% пациентов связывает дебют проявлений МК-1 с физической травмой, хотя в дальнейшем значимость травматического анамнеза оспаривается [48]. Значительному количеству пациентов ошибочно диагностировали заболевания психической сферы (59 % случаев).

У детей часто выявляются признаки поражения ствола мозга: центральное апноэ во сне или трудности с кормлением [49], что, вероятно, является у младенцев и детей младшего возраста эквивалентом головной боли и локальных болевых проявлений, которые позже манифестируют по мере роста ребенка. У ребенка с ранней стадией МК-1 регистрируется опущение каудального отдела мозжечка менее чем на 3 мм, хотя классическим признаком МК-1 считается ДММ более чем на 5 мм ниже БЗО [50–52]. Независимо от возраста ребенка, важно оценить исправность вентрикуло-перитонеального шунта, выявить гидроцефалию, поскольку последняя в отсутствие лечения может усугубить МК-1, приводя к возникновению симптомов интракраниальной гипертензии с последующим дальнейшим сдавлением ствола мозга.

Нейрохирургическое и консервативное лечение.

Отмечается положительная динамика в педиатрической практике цефалгий, провоцирующихся вальсавоподобным напряжением, парестзий [53]. Считается, что консервативная тактика лечения менее эффективна при указанной нозологии. В целом, сохранение цефалгий при вальсавоподобном напряжении в ходе консервативного лечения является поводом для нейрохирургического вмешательства [54, 55]. Важно отметить, что у преобладающего количества больных после нейрохирургического вмешательства основные клинические проявления МК-1 регрессируют [42].

До сих пор не существует единого мнения о точных показаниях к хирургическому вмешательству при МК-1. Считается, что провоцирующиеся кашлем головные боли, влияющие на качество жизни, гидроцефалия, болевая и/или увеличивающаяся сирингомиелическая полость, развитие прогрессирующей неврологической симптоматики, включающей миелопатию, а также нарушения ликвородинамики, пролабирование миндалин мозжечка или компремированные структуры ЗЧЯ и/или спинного мозга являются показаниями для нейрохирургического вмешательства [41, 56].

Консервативное лечение является оптимальным для асимптомных больных или пациентов с незначительными проявлениями МК [57]. Асимптомные полости центрального канала спинного мозга не являются показанием для нейрохирургического лечения. Показано, что при МК только у 25% больных с головной болью, провоцирующейся кашлем, проводилось нейрохирургическое лечение [56].

Выводы. Таким образом, необходимо дальнейшее исследование особенностей развития клинической симптоматики при МК-1, 0 и пограничного

типов для оценки динамики течения заболевания и выбора адекватной тактики лечения.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кузбеков А.Р., Магжанов Р.В., Сафин Ш.М. Современные представления о мальформации Киари // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т.6, №6. – С.118–125. [Kuzbekov AR, Magzhanov RV, Safin SHM. Sovremennye predstavleniya o mal'formacii Kiari [Modern ideas about Chiari malformation]. Medicinskij vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2011; 6 (6): 118–125. (In Russ.).]
2. Doyon D, Sigal R, Poylegot G, et al. MRI of spinal cord congenital malformations. J Neuroradiol. 1987; 14 (3):185–201.
3. Файзутдинова А.Т., Богданов Э.И. Клинико–радиологическое обоснование выделения подтипов первичной мальформации Киари 1–го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Vol.120, №8. – С.64–69. [Fajzutdinova AT, Bogdanov EI. Kliniko–radiologicheskoe obosnovanie vydeleniya podtipov pervichnoj mal'formacii Kiari 1–go tipa [Clinical and radiological rationale for identifying subtypes of primary Chiari malformation type 1]. Zhurnal nevrologii i psixiatrii [Journal of Neurology and Psychiatry]. 2020; 120 (8): 64–69. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202012008164]
4. Morgenstern PF, Tosi U, Uribe–Cardenas R, et al. Ventrolateral Tonsillar Position Defines Novel Chiari 0.5 Classification. World Neurosurg. 2020; 136: 444–453. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.01.147
5. Tubbs RS, Turgut M. Defining the Chiari Malformations: Past and Newer Classifications; In The Chiari Malformations, 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Publishing. 2020; 21–40.
6. Крупина Н.Е. Сведения о семейных случаях сирингомиелии, базиллярной импрессии и мальформации Киари // Неврологический вестник. – 2001. – №1–2. – С.70–75. [Krupina NE. Svedeniya o semejnih sluchayah siringomielii, bazilyarnoj impressii i mal'formacii Kiari [Information on familial cases of syringomyelia, basilar impression and Chiari malformation]. Nevrologicheskij vestnik [Neurological Bulletin]. 2001; 1–2: 70–75. (In Russ.).]
7. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. Pediatr Neurosci. 1989; 15 (1): 1–12.
8. Mancarella C, Delfini R, Landi A. Chiari Malformations. Acta Neurochir Suppl. 2019; 89–95. DOI:10.1007/978–3–319–62515–7_13
9. Луцик А.А., Раткин И.К., Никитин М.Н. Краниовертебральные повреждения и заболевания. – Новосибирск: «Издатель», 1998. – С.337–412. [Lucik AA, Ratkin IK, Nikitin MN. Kraniovertebral'nye povrezhdeniya i zabollevaniya [Craniovertebral injuries and diseases]. Novosibirsk: «Izdatel'» [Novosibirsk: "Publisher"]. 1998; 337–412. (In Russ.).]

10. Speer MC, Enterline DS, Mehlretter L, et al. Chiari type I malformation with or without syringomyelia: prevalence and genetics. *J Genet Couns.* 2014; 12 (4): 297–311. DOI: 10.1023/A:1023948921381
11. Wu YW, Chin CT, Chan KM, et al. Pediatric Chiari I malformations: do clinical and radiologic features correlate? *Neurology.* 1999; 53 (6): 1271–1276. DOI: 10.1212/wnl.53.6.1271
12. Genitori L, Peretta P, Nurisso C, et al. Chiari type I anomalies in children and adolescents: minimally invasive management in a series of 53 cases. *Childs Nerv Syst.* 2000; 16 (10): 707–718. DOI: 10.1007/s003810000338
13. Dyste GN, Menezes AH, VanGilder JC, et al. Symptomatic Chiari malformations. An analysis of presentation, management, and long-term outcome. *J Neurosurg.* 1989; 171 (2): 159–168. DOI: 10.3171/jns.1989.71.2.0159
14. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery.* 1999; 44 (5): 1005–1017. DOI: 10.1097/00006123-199905000-00042
15. Azahraa HF, Qaisi I, Joudeh N, et al. The newer classifications of the Chiari malformations with clarifications: An anatomical review. *Clinical Anatomy.* 2018; 31 (3): 314–322. DOI: 10.1002/ca.23051
16. Aitken LA, Lindan CE, Sidney S, et al. Chiari type I malformation in a pediatric population. *Pediatr Neurol.* 2009; 40 (6): 449–454. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.01.003
17. Alexandrou M, Politi M, Papanagiotou P. Chiari–Malformation. *Der Radiologe.* 2018; 58 (7): 626–628. DOI: 10.1007/s00117-018-0399-z
18. Freyschmidt J. *Borderlands of Normal and Early Pathological Findings in Skeletal Radiography*, ed 5. New York: Thieme. 2003; 236 p.
19. McClugage SG, Oakes WJ. The Chiari I malformation. *J Neurosurg Pediatr.* 2019; 24 (3): 217–226. DOI: 10.3171/2019.5.PEDS18382
20. Frič R, Eide PK. Chiari type 1—a malformation or a syndrome? A critical review. *Acta Neurochir (Wien).* 2020; 162 (7): 1513–1525. DOI: 10.1007/s00701-019-04100-2
21. Богданов Э.И. Клиническая значимость подпороговых эктопий миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и мальформация Киари нулевого типа // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2022. – Т. 86, № 3. – С.91–97. [Bogdanov EI. Klinicheskaya znachimost' podporogovyh ektoπιj mindalin mozzhechka v bol'shoe zatylochnoe otverstie i mal'formaciya Kiari nulevogo tipa [Clinical significance of subthreshold ectopia of the cerebellar tonsils into the foramen magnum and Chiari malformation type zero]. *Voprosy neirohirurgii imeni NN Burdenko* [Issues of neurosurgery named after NN Burdenko]. 2022; 86 (3): 91–97. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro20228603192
22. Bogdanov EI, Faizutdinova AT, Mendelevich EG, et al. Epidemiology of symptomatic Chiari Malformation in Tatarstan: regional and ethnic differences in prevalence. *Neurosurgery.* 2019; 84 (5): 1090–1097. DOI: 10.1093/neuros/nyy175
23. Bogdanov EI, Faizutdinova AT, Heiss JD. The Small Posterior Cranial Fossa Syndrome and Chiari Malformation Type 0. *J Clin Med.* 2022; 17 (18): 5472. DOI: 10.3390/jcm11185472
24. Iskandar BJ, Hedlund GL, Grabb PA, et al. The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *J Neurosurg.* 1998; 89: 212–216. DOI: 10.3171/jns.1998.89.2.0212
25. Tubbs RS, Elton S, Grabb P, et al. Analysis of the posterior fossa in children with the Chiari 0 malformation. *Neurosurgery.* 2001; 48: 1050–1055. DOI: 10.1097/00006123-200105000-00016
26. Kyoshima K, Kuroyanagi T, Oya F, et al. Syringomyelia without hindbrain herniation: tight cisterna magna. Report of four cases and a review of the literature. *J Neurosurg.* 2002; 96: 239–249. DOI: 10.3171/spi.2002.96.2.0239
27. Haddad FA, Qaisi I, Joudeh N, et al. Then ewer classifications of the Chiari malformations with clarifications: An anatomical review. *Clin Anat.* 2017; 31: 314–322. DOI: 10.1002/ca.23051
28. Bolognese PA, Brodbelt A, Bloom AB, et al. Chiari I Malformation: Opinions on Diagnostic Trends and Controversies from a Panel of 63 International Experts. *World Neurosurg.* 2019; 130: 9–16. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.098
29. Rindler RS, Chern JJ. Newer Subsets: Chiari 1.5 and Chiari 0 Malformations; In *The Chiari Malformations*, 2nd ed. Springer. 2020; 41–46.
30. Thompson DNP. Chiari I—A 'not so' congenital malformation? *Child's Nerv Syst.* 2019; 35: 1653–1664. DOI: 10.1007/s00381-019-04296-9
31. Богданов Э.И. Дислокации миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и спектр мальформаций Киари 1-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т.122, №4. – С.7–15. [Bogdanov EI. Dislokacii mindalin mozzhechka v bol'shoe zatylochnoe otverstie i spektr mal'formacij Kiari 1-go tipa [Dislocations of the cerebellar tonsils into the foramen magnum and the spectrum of Chiari malformations type 1]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni SS Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov]. 2022; 122 (4): 7–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20221220417
32. Meadows J, Kraut M, Guarnieri M, et al. Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2000; 92: 920–926. DOI: 10.3171/jns.2000.92.6.0920
33. Fischbein R, Saling JR, Marty P, et al. Patient-reported Chiari malformation type I symptoms and diagnostic experiences: a report from the national Conquer Chiari Patient Registry database. *Neurol Sci.* 2015; 36 (9): 1617–1624. DOI: 10.1007/s10072-015-2219-9
34. Fernandez AA, Guerrero AI, Martinez MI, et al. Malformations of the craniocervical junction (Chiari type I and syringomyelia: classification, diagnosis and treatment). *BMC Musculoskelet Disord.* 2009; 10 (1): 1–11. DOI: 10.1186/1471-2474-10-S1-S1
35. Speer MC, Enterline DS, Mehlretter L, et al. Chiari type I malformation with or without syringomyelia: prevalence and genetics. *J Genet Couns.* 2014; 12 (4): 297–311. DOI: 10.1023/A:1023948921381
36. Genitori L, Peretta P, Nurisso C, et al. Chiari type I anomalies in children and adolescents: minimally invasive management in a series of 53 cases. *Childs Nerv Syst.* 2000; 16 (10): 707–718. DOI: 10.1007/s003810000338
37. Schijman E. History, anatomic forms, and pathogenesis of Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20 (5): 323–328. DOI: 10.1007/s00381-003-0878-y
38. Zhang ZQ, Chen YQ, Chen YA, et al. Chiari I malformation associated with syringomyelia: a retrospective study of 316 surgically treated patients. *Spinal Cord.* 2007; 46 (5): 358–363. DOI: 10.1038/sj.sc.3102141
39. Богданов Э.И., Ярмухаметова М.Р. Аномалия Арнольда–Киари: патогенез, клинические варианты, классификация, диагностика и лечение // Вертеброневрология. – 1998. – №2–3. – С.68–73. [Bogdanov EI, Yarmuhametova MR. Anomaliya Arnold'da–Kiari: patogenez, klinicheskie varianty, klassifikaciya, diagnostika i lechenie [Anomaly Arnold–Chiari: pathogenesis, clinical variant, classification, diagnosis and treatment]. *Vertebronevrologiya* [Vertebral neurology]. 1998; 2–3: 68–73. (In Russ.)].

40. Mueller DM. Prospective analysis of presenting symptoms among 265 patients with radiographic evidence of Chiari malformation type I with or without syringomyelia. *J Neuroradiol.* 1998; 14 (3): 185–186. DOI: 10.1111/j.1745–7599.2004.tb00384.x
41. Langridge B, Phillips E, Choi D. Chiari Malformation Type 1: A Systematic Review of Natural History and Conservative Management. *World Neurosurgery.* 2017; 104: 213–219. DOI: 10.1007/s10072–021–05347–3
42. Novegno F. Clinical diagnosis—part II: what is attributed to Chiari I. *Childs Nerv Syst.* 2019; 35: 1681–1693. DOI: 10.1007/s00381–019–04192–2
43. McClugage SG, Oakes WJ. The Chiari I malformation. *J Neurosurg Pediatr.* 2019; 24: 217–226. DOI: 10.3171/2019.5.PEDS18382
44. Zainon I, Mohamad I. Vocal Cord Palsy in Arnold Chiari Type 1 Malformation with 415 Syringomyelia: A Case Report. *International Medical Journal.* 2012; 19 (1): 69–70.
45. Decq P, Guérinel C, Sol J, et al. Chiari I malformation: a 436 rare cause of noncommunicating hydrocephalus treated by third ventriculostomy. *J Neurosurg.* 2001; 95 (5): 783–790. DOI: 10.3171/jns.2001.95.5.0783
46. Менделевич Е.Г., Михайлов М.К., Богданов Э.И. Сирингомиелия и мальформация Арнольда—Киари (клинико–нейровизуальные аспекты). – Казань: Медицина, 2002. – 238 с. [Mendelevich EG, Mikhailov MK, Bogdanov EI. Syringomyelia and Arnold–Chiari malformation (clinical–neurovisual aspects) [Syringomyelia and Arnold–Chiari malformation (clinical–neurovisual aspects)]. Kazan: Medicina [Kazan: Medicine]. 2002; 238 p.]
47. Ellenbogen R, Bauer D. Association between fibromyalgia, chronic fatigue, and the Chiari I malformation. In: Tubbs RS, Oakes WJ (eds) *The Chiari malformations.* Springer Science Business Media, New York. 2013; 265–271.
48. Wan MJ, Nomura H, Tator CH. Conversion to symptomatic Chiari I malformation after minor head or neck trauma. *Neurosurgery.* 2008; 63: 748–753. DOI: 10.1227/01.NEU.0000325498.04975.C0
49. Greenlee JDW, Donovan KA, Hasan DM, et al. Chiari I malformation in the very young child: the spectrum of presentations and experience in 31 children under age 6 years. *Pediatrics.* 2002; 110: 1212–1219. DOI: 10.1542/peds.110.6.1212
50. Elster AD, Chen MY. Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal *Radiology.* 1992; 183 (2): 347–353. DOI: 10.1148/radiology.183.2.1561334
51. Tubbs RS, Lyerly MJ, Loukas M, et al. The pediatric Chiari I malformation: a review *Childs Nerv Syst.* 2007; 23 (11): 1239–1250. DOI: 10.1007/s00381–007–0428–0
52. Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, et al. Significance of cerebellar tonsillar position on MR *AJNR Am J Neuroradiol.* 1986; 7 (5): 795–799.
53. Killeen A, Roguski M, Chavez A, et al. Non–operative outcomes in 377 Chiari I malformation patients *Clin Neuroscience.* 2015; 22 (1): 133–138. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.06.008
54. Chavez A, Roguski M, Killeen A, et al. Comparison of operative and 374 non–operative outcomes based on surgical selection criteria for patients with Chiari I 375 malformations *J Clin Neuroscience.* 2014; 21 (12): 220. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.06.009
55. Ramón C, Gonzáles–Mandly A, Pascual J. What Differences Exist in the Appropriate 393 Treatment of Congenital Versus Acquired Adult Chiari Type I Malformation? *Curr Pain Headache Rep.* 2011; 15 (3): 157–163. DOI: 10.1007/s11916–011–0182–6
56. Shalom NJ, Zarchi NB, Michowiz S, et al. Conservative management for pediatric patients with Chiari 1 anomaly: A retrospective study. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2019; 189: 11–23. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105615

РОЛЬ МАРКЕРА ГАЛЕКТИНА-3 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ШЕВЦОВА ВЕРОНИКА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1707-436X, RSCI Author ID: 897236, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Тел. 89204632332.

E-mail: shevvi17@yandex.ru

ПАШКОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2392-3134, Scopus Author ID: 57205316870, RSCI Author ID: 328646, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Тел. 89204545585. E-mail: shevvi17@yandex.ru

КОЛПАЧЕВА МАРИНА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0000-4851-9766, RSCI Author ID: 1144407, ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Тел. 89507751952.

E-mail: marina.kolpacheva.1997@mail.ru

КУПРИЯНОВА АРИНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0002-0553-9550, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: shevvi17@yandex.ru

САЛАМАТОВА ВАЛЕРИЯ НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0009-0009-3171-2880, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: shevvi17@yandex.ru

Реферат. Введение. Хроническая сердечная недостаточность на протяжении нескольких десятилетий остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения большинства развитых стран, в том числе и Российской Федерации. Активно разрабатываются и внедряются новые методы, позволяющие осуществлять раннюю диагностику и стратификацию риска сердечной недостаточности. Особая роль отводится поиску маркеров сердечной недостаточности, позволяющих с высокой точностью прогнозировать течение заболевания. В последние годы в качестве нового биомаркера сердечной недостаточности стал рассматриваться галектин-3. **Цель исследования** – анализ современных научных исследований и публикаций, посвященных роли галектина-3 в патогенезе сердечной недостаточности и возможности его применения в качестве биомаркера при прогнозировании исходов хронической сердечной недостаточности. **Материалы и методы.** Проведен анализ российских и зарубежных литературных источников по исследуемой проблематике за период 2002-2023 года. **Результаты и обсуждение.** Галектин-3 представляет собой бета-галактозидсвязывающий лектин, который секретируется в тканях человека макрофагами. Галектин-3 является важным фактором в патофизиологии сердечной недостаточности, главным образом из-за его роли в ремоделировании желудочков сердца, вследствие активации фибробластов для секреции коллагена, который избыточно откладывается вокруг кардиомиоцитов. Были проведены различные исследования, продемонстрировавшие положительную корреляцию уровня галектина-3 и степени поражения миокарда, в частности, левого желудочка. Также исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью и старческой астенией показало положительную взаимосвязь уровня галектина-3 и выраженности астении. Наличие у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, саркопенического ожирения значительно ухудшает их прогнозы. **Выводы.** Проведенный анализ имеющихся литературных данных позволяет считать галектин-3 структурно уникальным и функционально важным соединением, экспрессируемым различными тканями и клетками организма. Уровень галектина-3 в плазме положительно коррелирует с выраженностью изменений структуры и функции сердца. Так, галектин-3 может быть биомаркером возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, галектин-3, биомаркер, саркопеническое ожирение. **Для ссылки:** Шевцова В.И., Пашкова А.А., Колпачева М.Г., Куприянова А.А., Саламатова В.Н. Роль маркера галектина-3 при хронической сердечной недостаточности // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С. 118–123. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).118-123.

ROLE OF THE GALECTIN-3 MARKER IN CHRONIC HEART FAILURE

SHEVTSOVA VERONIKA I., ORCID ID: 0000-0002-1707-436X, RSCI Author ID: 897236, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Outpatient Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya str., 394036 Voronezh, Russia. Phone: +7 920 463-23-32. E-mail: shevvi17@yandex.ru

PASHKOVA ANNA A., ORCID ID: 0000-0003-2392-3134, Scopus Author ID: 57205316870, RSCI Author ID: 328646, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya str., 394036 Voronezh, Russia. Phone: +7 920 454-55-85. E-mail: zuikova-terapia23@mail.ru

KOLPACHEVA MARINA G., ORCID ID: 0009-0000-4851-9766, RSCI Author ID: 1144407, Assistant Professor at the Department of Outpatient Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya str., 394036 Voronezh, Russia. Phone: +7 950 775-19-52. E-mail: marina.kolpacheva.1997@mail.ru

KUPRIYANOVA ARINA A., ORCID ID: 0009-0002-0553-9550, student of the 6th year of the Faculty of General Medicine of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 394036, Voronezh, Studencheskaya str., 10. E-mail: shevvi17@yandex.ru

Abstract. Introduction. Over decades, chronic heart failure has remained one of the most pressing health problems in most developed countries, including the Russian Federation. New methods are being actively developed and implemented to enable early diagnosis and stratification of the heart failure risk. A particular importance is attached to the search for heart failure markers that allow very accurately predicting the course of the disease. In recent years, galectin-3 is a novel heart-failure biomarker. **Aim.** This study was aimed at analyzing the modern scientific research and publications dealing with the role of galectin-3 in heart failure pathogenesis and with the possibility of using it as a biomarker. **Material and Methods.** Russian and foreign literary sources were analyzed, related to the issues under study over the years 2002-2023. **Results and Discussion.** Galectin-3 is a beta-galactoside-binding lectin that is secreted in human tissue by macrophages. Galectin-3 is an important factor in the heart failure pathophysiology, mainly because of its role in remodeling the heart ventricles, due to the activation of fibroblasts for collagen secretion, which is excessively deposited around cardiomyocytes. Various studies were conducted that had demonstrated a positive correlation between the galectin-3 level and the heart damage degree, particularly its left ventricle. Studying patients with chronic heart failure and frailty also showed a positive relationship between the galectin-3 level and the frailty severity. Sarcopenic obesity in patients suffering from chronic heart failure significantly worsens their prognosis. **Conclusions.** Analysis of available literature data allows us to consider galectin-3 a structurally unique and functionally important compound expressed by various tissues and cells of the body. Galectin-3 level in plasma positively correlates with the severity of changes in the heart structure and functions. Thus, galectin-3 may be a promising biomarker of chronic heart failure occurrence and progression.

Keywords: chronic heart failure, galectin-3, biomarker, frailty, sarcopenic obesity.

For reference: Shevtsova BI, Pashkova AA, Kolpacheva MG, et al. Role of the galectin-3 marker in chronic heart failure. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 118-123. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).118-123.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на протяжении нескольких десятилетий остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения большинства развитых стран, в том числе и Российской Федерации. По оценкам на 2016 год, сердечная недостаточность (СН) определена как пандемия, поражающая свыше 64 миллионов человек во всём мире [1]. Активно разрабатываются и внедряются новые методы, позволяющие осуществлять раннюю диагностику и стратификацию риска СН. Особая роль отводится поиску маркеров СН, позволяющих с высокой точностью прогнозировать течение заболевания. В частности, выделяют биомаркеры апоптоза (фактор некроза опухоли альфа, Fas), ремоделирования внеклеточного матрикса (металлопротеиназы), воспаления и фиброза (галектин-3, ST2), миокардиального стресса (натрийуретические пептиды, проадреномедуллин, и другие) [2]. В последние годы в качестве нового биомаркера СН стал рассматриваться галектин-3.

Цель исследования – анализ современных научных исследований и публикаций, посвященных роли галектина-3 в патогенезе сердечной недостаточности и возможности его применения в качестве биомаркера при прогнозировании исходов.

Материалы и методы. Проведен анализ российских и зарубежных литературных источников по исследуемой проблематике за период 2002-2023 гг. Поиск литературы осуществлялся в таких базах данных, как PubMed, Google Scholar, РИНЦ и eLibrary. Поиск источников проводился по следующим ключевым словам: хроническая сердечная недостаточность (chronic heart failure), саркопении (sarcopenia), ожирение (obesity), саркопеническое ожирение (sarcopenic obesity), галектин-3 (galectin-3) и их парных комбинаций.

Результаты и обсуждение. Галектин-3 представляет собой бета-галактозидсвязывающий

лектин, который секретируется в тканях человека макрофагами и влияет на клеточную адгезию, пролиферацию, дифференцировку, воспаление и ангиогенез [3]. Активность галектина-3 определяет его локализация в клетке [4]. При внеклеточном расположении галектин-3 запускает апоптоз, тогда как внутриклеточный галектин-3 является его ингибитором [5]. Галектин-3 может секретироваться на поверхности воспаленных или поврежденных клеток и используется в качестве диагностического маркера различных патологических состояний [6]. Экспрессия галектина-3 обнаруживается при многих заболеваниях, таких как нейродегенеративные, аутоиммунные и онкологические заболевания, фиброз печени [7]. Сообщается, что при прогрессировании хронической болезни почек увеличивается уровень галектина-3, который играет ключевую роль в интерстициальном фиброзе почек [8]. Другие клинические исследования показали, что высокие уровни галектина-3 связаны с ухудшением исходов при инсульте и цереброваскулярных заболеваниях [9]. Отмечается, что галектин-3 ассоциирован с воспалительным каскадом в центральной нервной системе [10].

Галектин-3 является важным фактором в патофизиологии СН, главным образом из-за его роли в ремоделировании миокарда желудочков сердца [11]. Первоначально галектин-3 выполняет защитную функцию, предотвращая дальнейший некроз и апоптоз миокарда [12]. Однако после повреждения миокарда запускается процесс высвобождения медиаторов воспаления, которые провоцируют экспрессию галектина-3, что приводит к активации фибробластов для секреции коллагена [13]. Избыток коллагена откладывается вокруг кардиомиоцитов, вызывая дезадаптивное ремоделирование желудочков сердца [14].

В экспериментальном исследовании Sharma U.C. et al. (2004) демонстрируется патогенетическая роль активации макрофагов и продукции галектина-3

в ухудшении архитектуры и функции сердца. При введении рекомбинантного галектина-3 в перикардальное пространство здоровых крыс в течение 4-х недель наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка, что говорит об ухудшении функции миокарда [15]. Галектин-3 индуцировал отложение коллагена и пролиферацию фибробластов [16].

Shaukat S. et al. (2022) изучали корреляцию между систолической функцией левого желудочка и уровнем галектина. Исследуемые (n=90) были поделены на 3 группы в зависимости от наличия или отсутствия ХСН и ее функционального класса. У пациентов в группе 3 (ХСН III-IV ФК) наблюдались более низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – $38,96 \pm 12,27\%$. Было отмечено, что уровень галектина-3 в сыворотке крови отрицательно коррелирует с ФВ ЛЖ [17].

Mosleh W. et al. (2018) в своем исследовании оценивали уровень галектина-3 в сыворотке крови. Средние уровни галектина-3 у пациентов с ФВ $\geq 50\%$ были значительно выше, чем у контрольной группы здоровых пациентов [18].

В исследовании Chen K. et al. (2013), проведенном с участием 62 пациентов, корреляционный анализ Пирсона показал, что уровень галектина-3 в плазме крови положительно коррелирует с некоторыми показателями ЭхоКГ, а именно с диаметром левого предсердия ($r=0,271$; $p<0,01$) и с конечно-диастолическим объемом левого желудочка ($r=0,480$; $p<0,01$), но отрицательно коррелирует с ФВ ЛЖ ($r=-0,683$; $p<0,01$). Также была определена чувствительность и специфичность галектина-3 для прогнозирования застойной СН, которые составили 62,9% и 90%, соответственно [19].

Однако существуют исследования с противоположными результатами. В ходе многомерного анализа на китайской популяции уровень галектина-3 в плазме крови был измерен у 133 пациентов с ХСН и у 45 пациентов с поздней стадией декомпенсации СН. Средняя концентрация галектина-3 в плазме составила 13,9 нг/мл. Более высокую концентрацию галектина-3 связывали с пожилым возрастом ($r=0,22$; $p=0,010$) и более высоким функциональным классом по NYHA ($p=0,026$), а также со снижением функции почек (СКФ: $r=-0,24$; $p=0,007$; цистатин С: $r=0,38$; $p<0,0001$). Галектин-3 оставался независимым предиктором всех смертей после корректировки на возраст, СКФ, состояние левого желудочка и соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A) (отношение риска (ОР)=1,94 [1,30 – 2,91]; $p=0,001$). Однако в группе с декомпенсированной СН не наблюдалась взаимосвязь между структурой левого желудочка и уровнем галектина-3. Также галектин-3 в плазме крови оказался не связан с гемодинамическими показателями, измеряемыми катетером легочной артерии, включая давление заклинивания легочных капилляров ($p=0,45$) и сердечный индекс ($p=0,70$) [20].

Подзолков В.И. и др. (2022) отмечали, что при оценке уровня галектина-3 у больных с разной степенью снижения фракции выброса левого желудочка значимых различий концентраций данного биомар-

кера не выявлено. Также не было различий уровней плазменного галектина-3 у пациентов с разными ФК по NYHA. Однако в результате исследования была выявлена значимая обратная корреляционная связь умеренной силы ($r=-0,41$; $p<0,01$) между значениями маркера и ФВ ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ (СНсФВ) [21]. Похожие результаты были получены в работе Дуболазовой Ю.В. и др. (2017) [22].

В исследовании COACH (2005) [23] было обнаружено, что галектин-3 является независимым предиктором смертности от всех причин или госпитализации по поводу СН в течение 18 месяцев наблюдения 592 пациентов с СН (ОР=1,38; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,07–1,78; $p=0,015$) даже после коррекции факторов неблагоприятного исхода при СН, включая возраст, пол, NT-proBNP, функцию почек и сахарный диабет. Прогностическая ценность галектина-3 была выше у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами со сниженной фракцией ($p\leq 0,001$). Поэтому диагностика галектина-3 особенно полезна у пациентов с СНсФВ [24].

Obokata M. et al. (2017) описали фенотип СНсФВ при ожирении, характеризующийся более выраженным концентрическим ремоделированием ЛЖ, более высоким давлением наполнения ЛЖ в покое и при нагрузке, большей объемной перегрузкой плазмы (но более низкими уровнями NT-proBNP), и более выраженной непереносимостью физической нагрузки по сравнению с СНсФВ без ожирения [25].

В исследовании на большой группе пациентов с ожирением без предшествующей СН Sundström J. et al. (2017) недавно продемонстрировали постепенную связь между увеличением потери веса и снижением риска возникновения СН, предполагая, что лечение коморбидной патологии может быть полезным до того, как наступит СНсФВ [26].

Напротив, низкий уровень галектина-3 в плазме ($<11,8$ нг/мл) оказался независимым предиктором (ОР=20,9; $p=0,003$) при отсутствии летальности и повторных госпитализаций при краткосрочном (6 месяцев) наблюдении [27].

Testa M. et al. (2018) сообщили, что галектин-3 является независимым маркером сердечно-сосудистых исходов в среднесрочной перспективе (18 месяцев) у пациентов с СН. Значение галектина-3 был связан с общим количеством событий (смерть и повторная госпитализация по поводу СН). При значении галектина-3 более 17,6 нг/мл риск общего события оказался в три раза выше (ОР=2,87; $p=0,022$), независимо от возраста (ОР=2,89; $p=0,022$) и наличия сахарного диабета (ОР=2,56; $p=0,045$). Прогностическая ценность галектина-3 более 17,6 нг/мл была еще сильнее, когда она была связана со значением NT-proBNP >500 пг/мл (ОР =3,54; $p=0,007$) [28].

Altun O. et al. (2019) также полагают, что уровень галектина-3 может повышаться у пациентов с ожирением в защитных целях, чтобы компенсировать воспалительный процесс [29]. Сообщалось, что галектин-3 активируется в растущей жировой ткани, стимулируя пролиферацию преадипоцитов [30].

При анализе секвенирования одноклеточной РНК у небольшой популяции мышей с ожирением была

выявлена PDGFR α клеточная популяция, которая сильно направлена на адипогенез [31]. Появление в данных клетках сопровождается увеличением содержания галектина-3 в интерстициальном окружении, который, как было обнаружено, активирует адипогенные сигналы PPAR γ в PDGFR α -клетки [32].

Ожирение вызывает прогрессирующее увеличение экспрессии галектина-3, особенно в висцеральной и подкожной жировой ткани у экспериментальных животных [33]. В исследовании Nurjannah N. (2023) (n=80) был произведен анализ показателей пациентов с ожирением и без него. Была выявлена значимая разница в среднем уровне галектина-3 в группе с ожирением по сравнению с группой без ожирения: средний уровень галектина-3 в группе с ожирением (0,9 \pm 0,36 нг/мл) был значительно выше, чем средний уровень галектина-3 в группе без ожирения (0,43 \pm 0,11 нг/мл), а тест Спирмена-Ро показал сильную положительную корреляцию между уровнем галектина-3 и ИМТ (r=0,866; p<0,05) [34].

В исследовании IPRESERVED (2011) изучалась связь индекса массы тела (ИМТ) и неблагоприятных исходов у 4019 пациентов с СН. Отмечено, что самая высокая частота событий наблюдается у пациентов с самым низким ИМТ (менее 23,5 кг/м²) и с самым высоким ИМТ (более 35 кг/м²). А наименьшая частота неблагоприятных событий наблюдалась у пациентов с умеренным избыточным весом (ИМТ от 26,5 до 30,9 кг/м²). Категории пациентов с самым низким и с самым высоким ИМТ имели одинаковый риск сердечно-сосудистых событий после выписки из стационара по поводу СН и такие переменные, как возраст, ФВ ЛЖ, NT-proBNP и прием лекарств, что указывает на независимую прогностическую значимость ИМТ [35].

В исследовании CHARM (2007) также рассматривалась связь ИМТ и прогноз пациентов с симптоматической СН ФК II–IV по NYHA и различной ФВ ЛЖ (в среднем – 39%). В данной когорте наблюдалось постепенное повышение риска смерти у пациентов с ИМТ<30,0 кг/м². Самый низкий риск смерти от всех причин наблюдался у лиц с ИМТ от 30,0 до 34,9, а самый высокий риск (ОР=1,99) у людей с ИМТ<22,5 кг/м². Однако значимой связи между ИМТ и госпитализацией по поводу СН обнаружено не было [36].

Kenchaiah S. et al. (2002) в исследовании с 5881 участником Фремингемского Исследования Сердца (Framingham Heart Study) показали, что в течение 14 лет наблюдения при увеличении ИМТ на каждый 1 кг/м² риск развития СН увеличивался на 5% у мужчин и на 7% у женщин [37].

СН является основной причиной вторичной саркопении [38]. Во многих исследованиях описывается связь между саркопенией и плохим прогнозом у пациентов с СН [39,40,41].

Sato R. et al. (2022) в своей статье указывают на то, что традиционные биомаркеры (С-реактивный белок, аминотрансминаза, миостатин и креатинин в моче), а также галектин-3 и ST2 помогают в прогнозировании развития саркопении у пациентов с ХСН [42].

Komici K. et al. (2020) исследовали потенциал галектина-3 в качестве биомаркера старческой

астении у пожилых пациентов с СН и сниженной ФВ. Определено, что уровни галектина-3 в крови независимо связаны с астенией у пожилых пациентов. У пациентов с астенией наблюдались снижение ИМТ (24,5 \pm 4,6 против 26,0 \pm 4,2 кг/м²; p=0,07), снижение ФВ ЛЖ (p =0,02), ФК III-IV по NYHA (p \leq 0,0001) и более высокие уровни NT-proBNP (p =0,002) и уровни галектина-3 (p <0,0001) [43].

Саркопеническое ожирение (СО) – клиническое и функциональное состояние, определяемое сочетанием избыточной массы тела (т. е. ожирения) со снижением мышечной массы и связанной с этим силы и функциональности (т.е. саркопенией) [44]. Часто регистрируется у пациентов с СНсФВ, являясь одной из причин серьезного ограничения физической функции [45]. У больных с СНсФВ как саркопении, так и ожирение хорошо изучены как отдельные явления [46]. Развитие мышечной атрофии и повышенная масса тела являются основными последствиями процесса старения [47]. Таким образом, пожилые пациенты с СНсФВ уже подвержены повышенному риску саркопенического ожирения, что определяет их как категорию больных, требующих индивидуальной тактики ведения [48].

Konishi M. et al. (2021) провели анализ многоцентрового проспективного когортного исследования, включавшего 942 госпитализированных пациента возрастом старше 65 лет: 475 с СНсФВ (ФВ \geq 45%; возраст 81 \pm 7 лет; 48,8% мужчины) и 467 с СНнФВ (ФВ<45%; возраст 78 \pm 8 лет; 68,1% мужчины). Пациенты с саркопенией составили 18,1% при СНсФВ и 21,6% при СНнФВ. У пациентов с саркопенией наблюдалась более высокая частота смертности, чем у пациентов без саркопении, как при СНсФВ, так и при СНнФВ 18/83 [21,7%] против 34/375 [9,1%] при СНсФВ и 22/100 [22,0%] против 32/352 [9,1%] при СНнФВ [49].

В исследовании с участием 779 пожилых людей, госпитализированных по поводу СН (средний возраст: 81 год; 57,4% мужчины), Saito H. et al. (2022) продемонстрировали, что СО является фактором риска смертности от всех причин и снижения физической активности у пожилых людей с СН. Пациентов разделили на группы: без саркопении/ без ожирения (58,5%), без саркопении/с ожирением (22,2%), с саркопенией/без ожирения (15,3%) и с саркопенией/с ожирением (4,0%). В группе с саркопенией/с ожирением наблюдались более низкие показатели краткой батареи тестов физического функционирования и теста 6-минутной ходьбы, вне зависимости от возраста и пола [50].

Заключение. Проведенный анализ имеющихся литературных данных позволяет считать галектин-3 структурно уникальным и функционально важным соединением, экспрессируемым в различных тканях и клетках организма. Уровень галектина-3 в плазме положительно коррелирует с выраженностью изменений структуры и функции сердца, что указывает на вовлечение галектина-3 в процесс ремоделирования сердца при ХСН. Обращают на себя внимание тенденции к значимой разнице этого показателя у пациентов с СНсФВ. Замечена положительная связь между уровнем галектина-3 и выраженностью

старческой астении у больных с систолической СН; а также наличием у пациента саркопенического ожирения. Так, галектин-3 может быть биомаркером возникновения и прогрессирования ХСН.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1211-1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
2. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022; 27 (2): 625-643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w
3. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015; 240 (8): 1019-1028. DOI: 10.1177/1535370215593826
4. Khadeja Bi A, Santhosh V, Sigamani K. Levels of Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Case-Control Study. *Cureus*. 2022; 14 (8): e28310. DOI: 10.7759/cureus.28310
5. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, et al. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update. *Theranostics*. 2018; 8 (3): 593-609. DOI: 10.7150/thno.22196
6. Zaborska B, Sikora-Fraç M, Smarż K, et al. The Role of Galectin-3 in Heart Failure-The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential-Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (17): 13111. DOI: 10.3390/ijms241713111
7. Hara A, Niwa M, Noguchi K, et al. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules*. 2020; 10 (3): 389. DOI: 10.3390/biom10030389
8. Desmedt V, Desmedt S, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Galectin-3 in Renal Pathology: More Than Just an Innocent Bystander. *Am J Nephrol*. 2016; 43 (5): 305-317. DOI:10.1159/000446376
9. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (23): 9232. DOI: 10.3390/ijms21239232
10. Venkatraman A, Hardas S, Patel N, et al. Galectin-3: an emerging biomarker in stroke and cerebrovascular diseases. *Eur J Neurol*. 2018; 25 (2): 238-246. DOI:10.1111/ene.13496
11. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010; 7 (1): 1-8. DOI:10.1007/s11897-010-0004-x
12. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*. 2022; 12 (1): 46. DOI: 10.3390/biom12010046
13. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med*. 2008; 10: e17. DOI:10.1017/S1462399408000719
14. Sanchez-Mas J, Lax A, Asensio-Lopez MC, et al. Galectin-3 expression in cardiac remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014; 172 (1): e98-e101. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.129
15. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004; 110 (19): 3121-3128. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D
16. Gonzalez GE, Cassaglia P, Noli Truant S, et al. Galectin-3 is essential for early wound healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Int J Cardiol*. 2014; 176: 1423-1425. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.011
17. Shaukat S, Nadeem A, Mazloom F, Rameez R. Correlation of Serum Galectin-3 Levels with Ejection Fractions in Healthy Subjects and Heart Failure Patients. *Pak J Physiol*. 2022; 18 (2): 28-30. Available at: <https://pjp.pps.org.pk/index.php/PJP/article/view/1427>
18. Mosleh W, Chaudhari MR, Sonkawade S, et al. The Therapeutic Potential of Blocking Galectin-3 Expression in Acute Myocardial Infarction and Mitigating Inflammation of Infarct Region: A Clinical Outcome-Based Translational Study. *Biomarker Insights*. 2018; 13. DOI: 10.1177/1177271918771969
19. Chen K, Jiang RJ, Wang CQ, et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17 (8): 1005-1011. PMID: 23661512
20. Tang WH, Shrestha K, Shao Z, et al. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol*. 2011; 108 (3): 385-390. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.056
21. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В. [и др.]. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, вып. 4. – С.73-78. [Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Vzaimosvyazi aktivnosti nejrogormonal'nyh sistem i parametrov vnutriserdechnoj gemodinamiki u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu: fokus na galektin-3 [Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2022; 2 (4): 73-78. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4957
22. Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-проBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1. – С.95-101. [Dubolazova YuV, Drapkina OM. Primenenie galektina-3 i NT-proBNP v kachestve biomarkerov dekompensovannoj serdechnoj nedostatochnosti [Galectin-3 and NT-proBNP as biomarkers of heart failure decompensation]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2017; 1: 95-101. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-95-101
23. Jaarsma T, Van Der Wal MH, Hogenhuis J, et al. Design and methodology of the COACH study: a multicenter randomised Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6 (2): 227-233. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.09.010
24. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011; 43 (1): 60-68. DOI:10.3109/07853890.2010.538080
25. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved

- Ejection Fraction. *Circulation*. 2017; 136 (1): 6-19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807
26. Sundström J, Bruze G, Ottosson J, et al. Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. *Circulation*. 2017; 135 (17): 1577-1585. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025629
 27. Meijers WC, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, et al. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17 (12): 1271-1282. DOI: 10.1002/ehfj.407
 28. Testa M, Rosso GL, Ferreri C, Feola M. The Predictive Value of Plasma Brain Natriuretic Peptide and Galectin-3 in Elderly Patients Admitted for Heart Failure. *Diseases*. 2018; 6 (4): 88. DOI: 10.3390/diseases6040088
 29. Altun Özgür, Dikler O, Akarsu M, et al. The relationship of serum galectin-3 levels with obesity and insulin resistance. *J Surg Med*. 2019; 3 (8): 564-567. DOI: 10.28982/josam.602984
 30. Kiwaki K, Novak CM, Hsu DK, Liu FT, Levine JA. Galectin-3 stimulates preadipocyte proliferation and is up-regulated in growing adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15 (1): 32-39. DOI:10.1038/oby.2007.526
 31. Takada N, Takasugi M, Nonaka Y, et al. Galectin-3 promotes the adipogenic differentiation of PDGFR α + cells and ectopic fat formation in regenerating muscle. *Development*. 2022; 149 (3): dev199443. DOI: 10.1242/dev.199443
 32. Baek JH, Kim SJ, Kang HG, et al. Galectin-3 activates PPAR γ and supports white adipose tissue formation and high-fat diet-induced obesity. *Endocrinology*. 2015; 156 (1): 147-156. DOI: 10.1210/en.2014-1374
 33. Pejnovic N. Galectin-3 In Obesity And Type 2 Diabetes. *Ser J Exp Clin Res*. 2015; 16 (4): 273-280. DOI: 10.1515/SJECR-2015-0057
 34. Nurjannah N, Nurahmi N, Kurniawan LB. Correlation Analysis of Galectin-3 Serum Level in Obesity with and without Obesity. *Indonesian J. Clin. Pathol. Med. Lab*. 2023; 29 (3): 216-219. DOI: 10.24293/ijcpml.v29i3.2048
 35. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2011; 4 (3): 324-331. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959890
 36. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007; 116 (6): 627-636. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679779
 37. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347 (5): 305-313. DOI: 10.1056/NEJMoa020245
 38. Lv J, Li Y, Shi S, et al. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in heart failure: An update on mechanisms and therapeutic opportunities. *Biomed Pharmacother*. 2022; 155: 113833. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113833
 39. Zhang X, Xie X, Dou Q, et al. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality among adults over a broad range of different settings: a updated meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019; 19 (1): 183. DOI: 10.1186/s12877-019-1195-y
 40. Fonseca GWP, Dos Santos MR, de Souza FR, et al. Discriminating sarcopenia in overweight/obese male patients with heart failure: the influence of body mass index. *ESC Heart Fail*. 2020; 7 (1): 84-91. DOI: 10.1002/ehf2.12545
 41. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (21): 1925-1932. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.068
 42. Sato R, Vatic M, da Fonseca GWP, von Haehling S. Sarcopenia and Frailty in Heart Failure: Is There a Biomarker Signature? *Curr Heart Fail Rep*. 2022; 19 (6): 400-411. DOI: 10.1007/s11897-022-00575-w
 43. Komici K, Gnemmi I, Bencivenga L, et al. Impact of Galectin-3 Circulating Levels on Frailty in Elderly Patients with Systolic Heart Failure. *J Clin Med*. 2020; 9 (7): 2229. DOI: 10.3390/jcm9072229
 44. Kong HH, Won CW, Kim W. Effect of sarcopenic obesity on deterioration of physical function in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020; 89: 104065. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104065
 45. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315 (1): 36-46. DOI: 10.1001/jama.2015.17346
 46. Otori K, Yano T, Katano S, et al. High percent body fat mass predicts lower risk of cardiac events in patients with heart failure: an explanation of the obesity paradox. *BMC Geriatr*. 2021; 21 (1): 16. DOI: 10.1186/s12877-020-01950-9
 47. Bahat G, Tufan A, Kilic C, et al. Prevalence of sarcopenia and its components in community-dwelling outpatient older adults and their relation with functionality. *Aging Male*. 2020; 23 (5): 424-430. DOI: 10.1080/13685538.2018.1511976
 48. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90 (6): 1579-1585. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28047
 49. Konishi M, Kagiya N, Kamiya K, et al. Impact of sarcopenia on prognosis in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28 (9): 1022-1029. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa117
 50. Saito H, Matsue Y, Kamiya K, et al. Sarcopenic obesity is associated with impaired physical function and mortality in older patients with heart failure: insight from FRAGILE-HF. *BMC Geriatr*. 2022; 22(1): 556. DOI: 10.1186/s12877-022-03168-3

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТУБУЛОПАТИЯ: ФОСФАТ-ДИАБЕТ (Два клинических наблюдения)

ДАВЫДОВА ОКСАНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5616-7342; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. Тел. +79170893432.
E-mail: oksada2009@yandex.ru

АНТОНОВА АЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2581-0408; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. Тел. +79617996893. E-mail: fduesp-2010@mail.ru

ДЕРБЕНЕВА ЛАРИСА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5416-9042; 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. Тел. +79086144917.
E-mail: derbenewal@yandex.ru

ГЕРНЕР МАРИНА ГЕОРГИЕВНА, ORCID ID: 0009-0005-5236-8952; врач-нефролог отделения урологии ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» Минздрава Астраханской области, 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, 6. Тел. +79033785547. E-mail: cindirella.gerner@yandex.ru

РАБЕЕВА АЛИНА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0008-1265-1632; врач-нефролог отделения урологии ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» Минздрава Астраханской области, 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, 6. Тел. +79378220322. E-mail: zagoruiko.al@ya.ru

ТОРИШНЕВА ЖАННА ЭДУАРДОВНА, ORCID ID: 0009-0002-8576-4941; врач-нефролог консультативного отделения ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» Минздрава Астраханской области, 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, 6. Тел. +79170862547. E-mail: torishnevazhanna@yandex.ru

Реферат. Введение. Фосфат-диабет является представителем группы заболеваний, известных как тубулопатия. Чаще он имеет наследственный характер. Заболевание манифестирует в раннем возрасте симптомами, похожими на алиментарный рахит, что создает проблемы для диагностики и назначения адекватной терапии. Сложившаяся в данном случае ситуация приводит к развитию костных деформаций и инвалидизации, задержке физического развития, необходимости оперативного лечения, что снижает качество жизни пациентов на длительное время. **Цель исследования.** Рассмотреть два клинических случая фосфат-диабета с типичными симптомами, продемонстрировать сложности диагностики, проанализировать эффект от лечения. **Материалы и методы.** Представлено два клинических случая фосфат-диабета. Первая пациентка 16 лет, наблюдается с 2-летнего возраста, с момента постановки диагноза получает витамин D и неорганические фосфаты. Генетиком выявлен аутосомно-доминантный характер патологии. Девочка дважды оперирована по поводу деформации ног. Вторая пациентка, 10 лет, диагноз выставлен в 4 года. ДНК-диагностика выявила мутацию в гене COL9A3. От полного экзомного секвенирования ДНК отказались. С момента постановки диагноза получает лечение активным метаболитом витамина D и неорганическими фосфатами. **Результаты и их обсуждение.** Объективно у пациентки №1 наблюдалась деформация ног, их болезненность, дисгармоничное физическое развитие за счет отставания в росте. Концентрации кальция и фосфора в крови в норме, в моче типичная для фосфат-диабета гипокальциурия, фосфаты в норме. Функция почек у пациентки не нарушена. Пациентка №2 объективно отстает в физическом развитии, есть варусная деформация ног, плоско-вальгусные стопы. Функция почек не нарушена, повышен уровень щелочной фосфатазы, снижены показатели общего кальция в крови при нормальном значении фосфора, в моче отмечается нормальное значение фосфатурии и гипокальциурия. В связи с выявленной мутацией COL9A3 исключен синдром Стиклера. Ортопедом рекомендовано хирургическое лечение деформации ног. **Выводы.** Исследование наблюдаемых пациентов показало, что терапия позволяет держать под контролем фосфат-диабет и избегать побочных эффектов от применения витамина D.

Ключевые слова: фосфат-диабет, тубулопатия, дети, диагностика, лечение, активный метаболит витамина D, неорганические фосфаты.

Для ссылки. Давыдова О.В., Антонова А.А., Дербенева Л.И., [и др.]. Наследственная тубулопатия: фосфат-диабет (два клинических наблюдения) // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С. 124–129. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).124-129.

RENAL HEREDITARY TUBULOPATHIES: PHOSPHATE DIABETES (Two clinical cases)

DAVYDOVA OKSANA V., ORCID ID: 0000-0001-5616-7342; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel.: +79170893432. E-mail: oksada2009@yandex.ru

ANTONOVA ALYONA A., ORCID ID: 0000-0003-2581-04084; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel.: +79617996893. E-mail: fduecn-2010@mail.ru

DERBENEVA LARISA I., ORCID ID: 0000-0002-5416-9042; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel.: +79086144917. E-mail: derbenewal@yandex.ru

GERNER MARINA G., ORCID ID: 0009-0005-5236-8952; Nephrologist at the Department of Urology, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, 6 Medikov str., 414011 Astrakhan, Russia. Tel.: +79033785547. E-mail: cindirella.gerner@yandex.ru

RABEEVA ALINA G., ORCID ID: 0009-0008-1265-1632; Nephrologist at the Department of Urology, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, 6 Medikov str., 414011 Astrakhan, Russia. Tel.: +79378220322. E-mail: zagoruiko.al@ya.ru

TORISHNEVA ZHANNA E., ORCID ID: 0009-0002-8576-4941; Nephrologist at the Advisory Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, 6 Medikov str., 414011 Astrakhan, Russia. Tel.: +79170862547. E-mail: torishnevazhanna@yandex

Abstract. Introduction. Phosphate diabetes is a representative of a group of diseases known as tubulopathies. It is more often of a hereditary nature. The disease manifests at an early age with symptoms similar to alimentary rickets, which creates problems for diagnosing and prescribing an adequate therapy. In this case, the current situation leads to the development of bone deformities and disability, delayed physical development, and the need for surgical treatment, which reduces the quality of life of the patients for a long time. **Aim:** To consider two clinical cases of phosphate diabetes with typical symptoms, demonstrate the diagnosing challenges, and analyze the treatment effects. **Materials and Methods.** Two clinical cases of phosphate diabetes are presented. The first patient: 16 years old, observed from the age of 2, and takes vitamin D and inorganic phosphates from the diagnosis date. The geneticist found the autosomal dominant of the pathology. The girl underwent two surgeries for her leg deformity. The second patient, 10 years old, was diagnosed at the age of 4 years. DNA diagnostics detected a mutation in the COL9A3 gene. They refused the complete DNA exome sequencing. From the diagnosis date, the patient is treated with the active vitamin D metabolite and inorganic phosphates. **Results and Discussion.** Clinician-observed: Patient 1 had leg deformities, painful legs, and disharmonious physical development caused by her growth retardation. Blood concentrations of calcium and phosphorus are within normal, there is hypocalciuria typical of phosphate diabetes in the urine, while phosphates are within normal. The patient's kidney function is not impaired. Clinician-observed: Patient 2 is physically retarded, there are varus foot deformities and pes planovalgus feet. Kidney function is not impaired, the level of alkaline phosphatase is increased, the total blood calcium levels are decreased with phosphorus indicating normal values, and the urine phosphaturia and hypocalciuria are within normal ranges. Due to the COL9A3 mutation detected, Stickler syndrome was excluded. Orthopedic surgeon recommended surgical treatment of her leg deformities. **Conclusions.** The examination showed that the therapy allows keeping phosphate diabetes under control and avoiding the side effects of taking vitamin D.

Keywords: phosphate diabetes, tubulopathy, children, diagnosis, treatment, active vitamin D metabolite, inorganic phosphates

For reference: Davydova OV, Antonova AA, Derbeneva LI, Gerner MG, Rabeeva AG, Torishneva JE. Renal hereditary tubulopathies: Phosphate diabetes (two clinical cases). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(2): 124-129. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).124-129.

Введение. Нарушения кальций-фосфорного обмена довольно распространены в педиатрической практике. Чаще всего педиатры сталкиваются с классическим, алиментарным рахитом, но в процессе диагностики не стоит забывать о такой группе заболеваний, как тубулопатии. Последние также могут проявляться рахитическими симптомами. Витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет) является представителем этой группы заболеваний. Наследуется фосфат-диабет X-сцепленным, аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным путем, а также бывает приобретенным при онкогенной остеомалации. На X-сцепленный гипофосфатемический рахит приходится 80% нарушений обмена фосфора, мутантный ген PHEX находится на коротком плече X хромосомы (X 22.1). Ген контролирует работу транспортного белка в почечных канальцах и эпителии кишечника. Мутация его приводит к нарушению реабсорбции фосфатов в канальцах почек и его всасыванию в тонкой кишке [1].

Первые признаки наследственного фосфат-диабета появляются на втором году жизни ребенка, что отличает его от алиментарного рахита. Основные клинические симптомы – это рахитоподобные из-

менения скелета: деформация и увеличение в размерах коленных и голеностопных суставов, варусная деформация нижних конечностей, оссалгии, нарушения прорезывания зубов и дефекты зубной эмали. Параллельно отмечается задержка физического развития [2].

Зачастую врач-педиатр интерпретирует эти изменения однозначно, как проявления рахита, связанного с витамином D, и назначает стандартное лечение – холекальциферол в дозе 2-4 тысячи МЕ [3]. Однако при фосфат-диабете заболевание будет прогрессировать, несмотря на лечение витамином D в указанной дозе, а в биохимическом анализе крови и мочи появятся типичные для этой тубулопатии изменения – гипофосфатемия при нормальном значении кальция и гиперфосфатурия.

Особенностью диагностики наследственного фосфат-диабета является необходимость проведения генетического обследования, поскольку при аутосомно-рецессивном и аутосомно-доминантном фосфат-диабете за реализацию заболевания отвечают другие дефекты генов, например мутация гена FGF (фактор роста фибробластов) – 23 на хромосоме 12p13.3, мутации в гене дентин ма-

триксного протеина 1 на хромосоме 4q21 или гене эктонуклеотид пирофосфатазы / фосфодиэстеразы 1 на хромосоме 6q22q23 [4].

После подтверждения диагноза необходимо назначить патогенетическую терапию, включающую витамин D, его активные аналоги и неорганические фосфаты.

Основная медико-социальная проблема при фосфат-диабете касается неправильной интерпретации клинико-лабораторных данных пациента в сторону алиментарного рахита и, как следствие, несвоевременность диагностики и отсутствие вовремя назначенной адекватной терапии. Сложившаяся в данном случае ситуация приводит к развитию костных деформаций и высокому риску инвалидизации, значительной задержке физического развития, необходимости оперативного лечения деформаций, что снижает качество жизни пациентов на длительное время.

Цель исследования. Проанализировать два клинических случая фосфат-диабета с типичными клиническими проявлениями.

Материалы и методы.

Клинический случай №1.

Девочка 16 лет поступила в отделение урологии в 2023 г. с диагнозом: «Наследственная тубулопатия. Фосфат-диабет. Функция почек сохранены. Первичная дисменорея. Многоплоскостная многоуровневая деформация нижних конечностей, состояние после операции». Пациентка госпитализирована в связи с жалобами на боли в нижних конечностях, суставах. Девочка рождена от 1-ой беременности, 1 срочных родов, масса тела при рождении – 3250 г, рост – 50 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Из анамнеза также известно, что диагноз фосфат-диабет был выставлен в возрасте 2-х лет, по поводу чего девочка получала лечение активным метаболитом витамина D и препаратом фосфора. Генеалогический анамнез отягощен, в семье страдают отец и бабушка девочки по линии отца, генетиком выявлен аутосомно-доминантный тип наследования. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные инфекции, отит, задержка роста. В 2019 году находилась на лечении в ФГУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера», в отделении патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний, проведено оперативное лечение – корригирующая удлиняющая чрезмыщелковая остеотомия бедра, корригирующая остеотомия в/3 костей голени по Rab слева, в 2020 г. – корригирующая удлиняющая чрезмыщелковая остеотомия бедра, корригирующая остеотомия в/3 костей голени по Rab справа.

На момент госпитализации в отделение у пациентки имелись признаки дисгармоничного развития, деформация ног. От родителей ребенка получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение.

Общее состояние при поступлении неудовлетворительное, обусловлено болями в нижних конечностях, суставах. Физическое развитие низкое, дисгармоничное. Психомоторное развитие соот-

ветствует возрасту. Кожа обычной окраски, чистая. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, отеков и пастозности нет. По дыхательной и сердечно-сосудистой системе без патологии, число дыхательных движений 18 в 1 минуту, артериальное давление 115/70 мм.рт.ст., число сердечных сокращений 78 в 1 минуту. Язык влажный, чистый. Зубы санированы. Живот обычных размеров, мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень не увеличена, край эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания справа и слева положительный. При пальпации отмечается болезненность в костях бедер и голени. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, без патологических примесей, регулярный.

За пятилетний период наблюдения за пациенткой отклонений в общем анализе мочи и крови не наблюдалось. Значения мочевины в биохимии крови колебались в диапазоне 2,4-5,7 ммоль/л, креатинина 52-66 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Щварцу bedside 108-129 мл/мин/1,73м², в пробе Зимницкого также отклонений не наблюдалось, в суточной моче на белок значения всегда были отрицательными. Таким образом, экскреторная функция почек не нарушена.

Исследовалась также кровь на паратгормон, результат 51,6 пг/мл, соответствует норме (референтные значения 16-87).

Динамика показателей кальция и фосфора в биохимическом анализе крови и мочи за 5 лет представлены в *таблице 1*.

Как показывает данная таблица, концентрации кальция и фосфора в крови у пациента попадают в возрастную норму, а в моче есть типичная для фосфат-диабета незначительная гипокальциурия. Следовательно, подобранное лечение в целом позволяет держать под контролем значимые биохимические дефекты, наблюдаемые при фосфат-диабете (гипофосфатемия и гиперфосфатурия), а также избегать побочных эффектов от применения лечебной дозы витамина D.

Экскрекция оксалатов с мочой колебалась от 90 до 100,2 мкмоль/с (норма для подростков 14-16 лет от 135 до 350 мкмоль), однако при проведении ультразвукового исследования почек за время наблюдения периодически описывалась гиперэхогенность чашечно-лоханочной системы почек и наличие неомогенной взвеси в мочевом пузыре, при этом симптомов дизурии у девочки не отмечалось. При обнаружении изменений при ультразвуковом исследовании почек и мочевого пузыря с профилактической целью назначалась фитотерапия (Канефрон, Цистон), пиридоксина гидрохлорид и магния лактат курсом 1 месяц.

Ребенок неоднократно осматривался ортопедом, выставлялся диагноз: «Многоплоскостная многоуровневая деформация нижних конечностей. Состояние после оперативного лечения с двух сторон». После оперативного лечения в 2019 и 2020 гг., в 2021 и 2022 годах очные консультации в ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» не состоялись по семейным обстоятельствам,

Показатели кальция и фосфора в биохимическом анализе крови и мочи за время наблюдения (2019-2023 гг.)

Table 1

Calcium and phosphorus levels detected biochemically in blood and urine during observation (2019-2023)

Показатель	2019 год	2020 год	2021 год	2022 год	2023 год	Нормативные значения
Кальций ионизированный в сыворотке крови	1,13 ммоль/л	1,02 ммоль/л	1,2 ммоль/л	1,1 ммоль/л	1,05 ммоль/л	0,9-1,2 ммоль/л
Кальций общий в сыворотке крови	2,84 ммоль/л	2,4 ммоль/л	2,72 ммоль/л	2,3 ммоль/л	2,2 ммоль/л	2,2-2,7 ммоль/л
Щелочная фосфатаза в сыворотке крови	966 Ед/л	675 Ед/л	483 Ед/л	333 Ед/л	143 Ед/л	0-440 Ед/л
Фосфор в сыворотке крови	0,99 ммоль/л	0,74 ммоль/л	1,02 ммоль/л	1,09 ммоль/л	1,1 ммоль/л	0,8-1,45 ммоль/л
Кальций в моче	1,07 ммоль/с	1,74 ммоль/с	1,35 ммоль/с	0,31 ммоль/л	1,8 ммоль/л	2,5-7,5 ммоль/л
Фосфор в моче	9,15 ммоль/с	16,57 ммоль/с	5,54 ммоль/с	4,13 ммоль/л	7,4 ммоль/л	12-42 ммоль/л

запланирована очная консультация в 2023 году, ортопедом рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий в ГАУ АО АОСРЦ «Русь» г. Астрахани (массаж, ЛФК, плавание).

В связи с жалобами на нарушение менструального цикла проведено ультразвуковое исследование органов малого таза, отклонений в состоянии матки, яичников не выявлено, девочка консультирована гинекологом, выставлен диагноз «Первичная дисменорея».

С момента постановки диагноза девочка получает витамин Д и препарат неорганических фосфатов. В 2023 году доза витамина D составляет 5000 МЕ, препарат Редукто Специал (дигидрофосфат калия 602 мг, дигидрат моногидрофосфата натрия 360 мг содержатся в 1 таблетке препарата) девочка получает по 1 таблетке 3 раза в день. На фоне терапии отмечается положительная динамика показателей физического развития [5], что представлено в *таблице 2*.

Выводы. Ребенок выписан домой в компенсированном состоянии с рекомендациями: соблюдение режима, диеты, регулярный прием витамина D и препарата неорганических фосфатов.

Данный клинический случай демонстрирует компенсацию состояния ребенка с фосфат-диабетом на фоне лечения. Это подтверждается нормальными показателями кальция и фосфора в биохимическом анализе крови, отсутствием повышенной экскрекции фосфора с мочой, положительной динамикой со сто-

роны физического развития, а также сохранностью функций почек.

Материалы и методы.**Клинический случай №2.**

Девочка 10 лет поступила в отделение урологии в 2023 г. с диагнозом: «Наследственная тубулопатия. Фосфат-диабет. Хроническая болезнь почек (ХБП) 1 ст. Genu varus с 2-х сторон». Пациентка госпитализирована в связи с жалобами на отставание в росте, нарушение походки, деформацию нижних конечностей, периодические боли в суставах и костях (преимущественно в коленных суставах), больше при физической нагрузке.

Ребенок от 1 беременности, 1 родов, операция кесарево сечение на 38 недели гестации, родилась с массой тела 3000 г, ростом 51 см. Сидит с 7,5 мес., ходит с 1 года 3 мес. Наследственность отягощена – предполагается гипофосфатемический рахит у мамы девочки, однако она не обследована.

С 2017 г. отмечается искривление конечностей, нарушение походки. Впервые обследована в отделении педиатрии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани в связи с деформацией нижних конечностей, нарушением походки (утиная походка), болями в костях. С подозрением на тубулопатию направлена на обследование в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России г. Москва, где выставлен диагноз: «Наследственная тубулопатия – гипофосфатемический рахит. ХБП 1 ст.». Проведено генетическое обследование. При проведении ДНК-диагностики с панелью «Наследственные болезни с патологией скелета» выявлена мутация в гене COL9A3, рассматриваемая как вероятно патогенная. Назначено лечение препаратами фосфора, альфакальцитриолом. Последняя госпитализация в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России г. Москва была в 2019 г, на госпитализацию в 2020 г. не явились, от проведения рекомендованного полного экзомного секвенирования ДНК отказались, девочка наблюда-

Таблица 2

Показатели физического развития Пациентки 1 за время наблюдения

Table 2

Patient 1's physical growth and development indicators over the observation period

Год	Рост, см	Масса, кг
2019	134,8	43,5
2020	138,5	48
2021	142	50,5
2022	148	53
2023	152	55

ется у нефролога по месту жительства нерегулярно. От родителей ребенка получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение.

При поступлении состояние средней тяжести. Самочувствие не страдает. Активная. Периодически жалобы на боли в коленных суставах. Рост 119 см, масса 26 кг. Физическое развитие низкое, дисгармоничное. Отстает в физическом развитии по росту (рост соответствует 8 годам). Кожа чистая, умеренно влажная, периферических отеков нет. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, отеков нет. Тонус мышц нормальный. Отмечается варусная деформация нижних конечностей, плоско-вальгусные стопы. Грудная клетка цилиндрической формы. Отмечается нарушение походки («утиная походка»). Число дыхательных движений 21 в 1 минуту, число сердечных сокращений 89 в 1 минуту, артериальное давление 100/60 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочится свободно, дизурии нет.

В общем анализе крови и мочи патологических отклонений не выявлено, в биохимическом анализе крови уровень щелочной фосфатазы 654 Ед/л (выше нормы), креатинин 49 мкмоль/л, СКФ по Щварцу bedside 118 мл/мин/1,73м², мочевины 2,69 ммоль/л, нарушения экскреторной функции почек не отмечается. Диагноз хроническая болезнь почек 1 степени выставлен в связи с нормальным значением скорости клубочковой фильтрации, но существующим риском развития почечной недостаточности.

Уровень щелочной фосфатазы в биохимическом анализе крови 654 Ед/л (выше нормы), кальций общий 1,97 ммоль/л (норма 2,2-2,7 ммоль/л), кальций ионизированный 0,94 ммоль/л, фосфор 1,53 ммоль/л (0,8-1,45 ммоль/л). По данным параметрам обращает на себя внимание незначительное снижение показателя общего кальция в крови при нормальном значении фосфора.

Результат суточной экскреции кальция и фосфора с мочой: фосфор 11,1 ммоль/сут (норма 12-42), кальций 1,59 ммоль/сут (норма 2,5-7,5), отмечается нормальное значение фосфатурии и незначительное снижение экскреции кальция, гипокальциурия.

При ультразвуковом исследовании почек и мочевого пузыря данных за патологию почек не выявлено.

Поскольку при генетическом обследовании был обнаружена мутация в гене COL9A3, которая может быть связана с синдромом Стиклера [6], наследственным заболеванием соединительной ткани из группы коллагенопатий, проявляющимся черепно-лицевыми аномалиями, глазными патологиями, дегенеративными заболеваниями суставов и нарушением слуха, ребенок был осмотрен офтальмологом, ЛОР-врачом и сурдологом, патологии слуха и зрения не обнаружено.

На рентгенограммах нижних конечностей в прямой проекции и рентгенограммах кистей отклонений от нормы также не обнаружено, общий костный возраст по кистям соответствует возрасту 9-10 лет.

Осмотрена ортопедом, диагноз: Genu valgus с 2-х сторон, рекомендовано оперативное лечение — эпифизиодез управляемый с 2-х сторон.

С момента постановки диагноза фосфат-диабет ребенок получает Редукто Спегнал (дигидрофосфат калия 602 мг, дигидрат моногидрофосфата натрия 360 мг содержатся в 1 таблетке препарата) 1/2 таб x 3 раза внутрь, альфакальцидол 0,25 мкг x 3 раза внутрь.

Выводы. Ребенок выписан домой в компенсированном состоянии с рекомендациями: соблюдение режима и диеты, регулярный прием активного метаболита витамина D и препарата неорганических фосфатов.

Данный клинический случай также демонстрирует компенсацию состояния ребенка с фосфат-диабетом на фоне лечения. Это подтверждается нормальными показателями кальция и фосфора в биохимическом анализе крови, отсутствием высокой экскреции фосфора с мочой, а также сохранностью функций почек [7]. Однако, с целью возможной госпитализации ребенка на дообследование, уточнение диагноза и коррекции лечения выписка направлена в отделение нефрологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оба представленных в статье клинических наблюдения демонстрируют необходимость проведения дифференциальной диагностики рахитоподобного синдрома у ребенка с учетом возможной тубулопатии, поскольку при подозрении на последнюю изменится диагностическая и лечебная тактика, понадобится генетический анализ и назначение специфических препаратов-витамина D, его активного аналога и неорганических фосфатов [8, 9, 10].

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. Пациенты дали согласие на публикацию статьи, основанной на их клинических случаях, с научной целью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кузнецова С.Ю., Новиков П.В., Прошлякова Т.Ю., Захарова Е.Ю. Гипофосфатемический рахит у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т.4. – С.14–19. [Kuznecova SJu, Novikov PV, Proshljakova Tju, Zaharova EJu. Gipofosfatemicheskij rahit u detej [Hypophosphatemic rickets in children]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2013; 4: 14–19. (In Russ.).]

2. Фионова Т.В. Клинический случай катамнестического наблюдения за пациентом с гипофосфатемическим рахитом // В сборнике: Мечниковские чтения – 2020. Материалы 93-й Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 2020. – С. 418–419. [Fionova TV. Klinicheskij sluchaj katamnestichekogo nabljudenija za pacientom s gipofosfatemicheskim rahitom [Clinical case of catamnestic observation of a patient with hypophosphatemic rickets]. V sbornike: Mechnikovskie chtenija–2020; Materialy 93-j Vserossijskoj nauchno–prakticheskoj studencheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii; Federal'noe gosudarstvennoe bjuzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovanija; Severo–Zapadnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni II Mechnikova [In the collection: Mechnikov readings–2020. Materials of the 93rd All–Russian Scientific and Practical Student Conference with international participation, Mechnikov North–Western State Medical University Ministry of Health of the Russia.]. 2020; 418–419. (In Russ.)]
3. Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Шульдайс В.А. [и др.]. Информированность врачей в вопросах диагностики, профилактики и коррекции недостаточности витамина D (по данным результатов опроса) // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2023. – Т. 20, № 1. – С.25–27. [Sagitova GR, Antonova AA, Shul'dajs VA, Ledjaev MJa, Ibragimova JeM, Dzhabrailova USh, Bokaneva JuA. Informirovannost' vrachej v voprosah diagnostiki, profilaktiki i korrekcii nedostatochnosti vitamina D (po dannym rezul'tatov oprosa) [Awareness of doctors in the diagnosis, prevention and correction of vitamin D deficiency (according to the survey results)]. Volgogradskij nauchno–medicinskij zhurnal [Volgograd Scientific and Medical Journal]. 2023; 20 (1): 25–27. (In Russ.)]
4. Kinoshita Y, Fukumoto S. X–Linked Hypophosphatemia and FGF23–Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev.* 2018; 39 (3): 274–291. DOI: 10.1210/er.2017–00220
5. Fuente R, Gil–Peña H, Claramunt–Taberner D, et al. X–linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18 (1): 107–115. DOI: 10.1007/s11154–017–9408–1
6. Faletta F, D'Adamo AP, Bruno I, et al. Autosomal recessive syndrome Stickler due to a mutation of loss of function in the COL9A3 gene. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A (1): 42–47. DOI: 10.1002/ajmg.a.36165
7. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Эффективность и оценка терапии, показателей канальцевой реабсорбции фосфатов у детей с гипофосфатемическим рахитом при динамическом наблюдении // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т.4, спецвыпуск. – С.308–309. [Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Jefferktivnost' i ocenka terapii, pokazatelej kanal'cevoj reabsorbicii fosfatov u detej s gipofosfatemicheskim rahitom pri dinamicheskom nabljudenii [Efficacy and evaluation of therapy, indicators of tubular phosphate reabsorption in children with hypophosphatemic rickets under dynamic observation]. *Medicina: teorija i praktika* [Medicine: theory and practice]. 2019; 4(special issue): 308–309. (In Russ.)].
8. Адигаева Г.Ж. Наследственные тубулопатии: фосфат – диабет // Наука о жизни и здоровье. Вестник АГИУВ. – 2013. – № 1. – С.12–13. [Adibaeva GZh. Nasledstvennye tubulopatii: fosfat – diabet [Hereditary tubulopathies: phosphate diabetes]. *Nauka o zhizni i zdorov'e; Vestnik AGIUV* [The science of life and health; Bulletin of the AGIUV]. 2013; 1: 12–13. (In Russ.)].
9. Мальцев С.В., Архипова Н.Н. Генетически детерминированные нарушения обмена фосфатов у детей и пути их коррекции // Практическая медицина. – 2010. – Т. 2, № 41. – С.41–44. [Mal'cev SV, Arhipova NN. Geneticheski determinirovannye narushenija obmena fosfatov u detej i puti ih korrekcii [Genetically determined disorders of phosphate metabolism in children and ways of their correction]. *Prakticheskaja medicina* [Practical medicine]. 2010; 2 (41): 41–44. (In Russ.)].
10. Miller WL, Imel EA. Rickets, Vitamin D, and Ca/P Metabolism. *Horm Res Paediatr.* 2022; 95 (6): 579–592. DOI: 10.1159/000527011

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 17, выпуск 2, 2024

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Верстка *М.К. Кузиевой*

Формат 60×84¹/₈. Дата выхода 12.04.2024
Усл.печ.л. 15,76. Тираж 300 экз. Заказ 24-2

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 17, issue 1, 2024

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova.*
Page make-up – *M.K. Kuzieva.*

Format 60×84¹/₈. Release date 12.04.2024
Conventional printer's sheet 15,76. Circulation – 300 copies. Order 24-2

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 2022 год – 5,040!

Журнал включен в Перечень ВАК с 2012 года. http://perechen.vak2.ed.gov.ru/edition_view/1068
Журнал включен в SCOPUS с апреля 2021 года. <https://www.elsevier.com/locate/0167-5122>
[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) = 0,774 (по состоянию на 01.02.2024 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:

31.00.00 Медицинские науки:

При тщательном соблюдении всех Правил для авторов – срок публикации 2 месяца.

ВАЖНО! – Предоставляйте статьи, оформленные согласно **ПРАВИЛАМ ДЛЯ АВТОРОВ:**

<http://vskmjournal.org/ru/pravila.html>

Редакция журнала проводит рецензирование статей.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ журнала – <http://www.vskmjournal.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 СABI. (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://vskmjournal.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.