

www.vskmjournal.org

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 17, выпуск 3

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: vsknjjournal@gmail.com

Доступен на сайтах:

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

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 3 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) = 17, 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) = 41

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) = 39; 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) = 37

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., академик 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) = **28**

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) = **17**; **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) = **19**; **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 Вьскочил, 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) = **24**; **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) = **20**; **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) = **16**; **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 МВД России (Москва, Россия), e-mail: elena.ichitovkina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **21**; **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) = **39**; **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) = **13**

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) = **10**; **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: 17suriya@gmail.com

Marketing department

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

Computer support and web version:

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

International department

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

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

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 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 3 2024

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 17**; **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) = 41**

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) = 39**; **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) = 37**

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Academician 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) = **28**

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) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **16**; **WoS** = **7**

Foreign Members of Editorial Board

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

Brimkulov Nurlan N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (**Bishkek, Kyrgyzstan**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **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) = **19**; **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) = **24**; **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) = **20**; **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** (RSCI) = **16**; **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 propedeutics 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) = **21**; **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) = **39**; **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) = **13**

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) = **10**; **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

Факторы риска резистентности юношеской миоклонической эпилепсии Гамирова Р.Г. (Россия, Казань), Соколова А.А. (Россия, Казань), Горобец Е.А. (Россия, Казань), Гамирова Р.Р. (Россия, Казань)	7
Динамика и тенденции заболеваемости беременных, рожениц и родильниц в Республике Дагестан Гацайниева Х.А. (Россия, Махачкала), Коновалов О.Е. (Россия, Москва), Шулаев А.В. (Россия, Казань)	15
Распространенность и заболеваемость рассеянного склероза в городе Баку (Республика Азербайджан) Гулиева А.И. (Азербайджан, Баку)	22
Опыт лечения пациентов со свищами ободочной кишки дивертикулярного происхождения Карпунин О.Ю. (Россия, Казань), Шакиров Р.Р. (Россия, Казань), Панкратова Ю.С. (Россия, Казань), Зиганшин М.И. (Россия, Казань), Шакуров А.Ф. (Россия, Казань)	29
Клинико-патологические аспекты микровезикулярного состава периферической крови у беременных с преэклампсией Мустафин И.Г. (Россия, Казань), Курманбаев Т.Е. (Россия, Санкт-Петербург), Юпатов Е.Ю. (Россия, Казань), Набиуллина Р.М. (Россия, Казань), Сафина Н.А. (Россия, Казань), Мухаметзянова З.Р. (Россия, Казань), Самигуллин Д.В. (Россия, Казань), Фредерикс Е.В. (Россия, Санкт-Петербург), Леонова М.Д. (Россия, Санкт-Петербург), Гаврилова В.Б. (Россия, Казань), Жогло А.О. (Россия, Санкт-Петербург)	36
Ранняя диагностика поздней бронхиальной астмы у коморбидных пациентов Постникова Л.Б. (Россия, Нижний Новгород), Симулин М.А. (Россия, Нижний Новгород), Кубышева Н.И. (Россия, Казань), Григорьева Н.Ю. (Россия, Нижний Новгород), Погребецкая В.А. (Россия, Нижний Новгород)	44
ОБЗОРЫ	
Методология определения выраженности симптомов у пациентов с фибрилляцией предсердий: обзор литературы Галаяудинов Г.С. (Россия, Казань), Жидяевский А.Г. (Россия, Казань), Галева Ш.Ш. (Россия, Казань)	53
Осложнения хирургического лечения рака прямой кишки как клинико-организационная и медико-социальная проблема (обзор литературы) Костин А.А. (Россия, Москва), Рябов М.М. (Россия, Ярославль), Коновалов О.Е. (Россия, Москва), Шулаев А.В. (Россия, Казань)	59

Кардиоваскулярная коморбидность у пациентов с псориазом Муталова Э.Г. (Россия, Уфа), Арсланова Р.М. (Россия, Стерлитамак), Хисматуллина З.Р. (Россия, Уфа), Нигматуллина А.Э. (Россия, Уфа), Галаяудинова В.Р. (Россия, Уфа), Камалудинова Г.Я. (Россия, Уфа), Асадуллина Г.В. (Россия, Уфа), Самигуллина Л.И. (Россия, Уфа), Рустямова З.Я. (Россия, Уфа), Садикова Р.И. (Россия, Уфа), Фрид С.А. (Россия, Уфа), Камалудинов Э.Р. (Россия, Уфа), Мусина Ф.С. (Россия, Уфа)	67
COVID-19 в Сирии: социально-экономические, медицинские, психологические и гуманитарные аспекты Низами С.А. (Россия, Самара), Протасов А.Д. (Россия, Самара), Жестков А.В. (Россия, Самара), Фалалеева Е.А. (Россия, Самара)	73
Роль микробиоты кишечника и отдельных продуктов их метаболизма в развитии ожирения у детей Скворцова О.В. (Россия, Самара), Мигачёва Н.Б. (Россия, Самара), Каганова Т.И. (Россия, Самара), Лямин А.В. (Россия, Самара), Антипов В.А. (Россия, Самара)	81
ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА	
Приобретенная гемофилия а в реалиях современной медицины: опыт клинической практики Адиева А.А. (Россия, Казань), Иванова Е.В. (Россия, Казань), Половинкина Е.Н. (Россия, Казань), Белоусова Е.Н. (Россия, Казань), Костерина А.В. (Россия, Казань)	88
Результаты последовательного хирургического вмешательства и терапии интерферонами метастазов нейроэндокринного рака поджелудочной железы у пациентки с болезнью фон Гиппеля-Линдау Демидов А.А. (Россия, Астрахань), Слывко Л.В. (Россия, Астрахань), Дьякова О.Н. (Россия, Астрахань), Воробьева А.А. (Россия, Астрахань), Федотова А.Д. (Россия, Москва), Горбунова О.Е. (Россия, Астрахань), Панова Т.Н. (Россия, Астрахань)	94
Использование цифровых технологий при реабилитации пациентов с первичной адентией Никитина Л.И. (Россия, Чебоксары), Мухамеджанова Л.Р. (Россия, Чебоксары), Громова А.С. (Россия, Чебоксары)	101
Трудности диагностики осложнений дивертикулярной болезни двенадцатиперстной кишки Яровенко Г.В. (Россия, Самара), Каторкин С.Е. (Россия, Самара), Кольцов А.Е. (Россия, Самара), Аканин М.С. (Россия, Самара)	108

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Risk factors of resistance in juvenile myoclonic epilepsy
Gamirova R.G. (Russia, Kazan),
Sokolova A.A. (Russia, Kazan),
Gorobets E.A. (Russia, Kazan),
Gamirova R.R. (Russia, Kazan) 7

Dynamics of and trends in the incidence in pregnant, laboring and postpartum women in the Republic of Dagestan
Gatsaynieva H.A. (Russia, Makhachkala),
Konovalov O.E. (Russia, Moscow),
Shulaev A.V. (Russia, Kazan) 15

Prevalence and incidence of multiple sclerosis in the city of Baku (Republic Of Azerbaijan)
Guliyeva A.I. (Azerbaijan, Baku) 22

Experience in the treatment of patients with diverticular colon fistulas
Karpukhin O.Yu. (Russia, Kazan),
Shakirov R.R. (Russia, Kazan),
Pankratova Yu.S. (Russia, Kazan),
Ziganshin M.I. (Russia, Kazan),
Shakurov A.F. (Russia, Kazan) 29

Clinical and pathophysiological aspects of microvesicular composition of peripheral blood in pregnant women with preeclampsia
Mustafin I.G. (Russia, Kazan),
Kurmanbaev T.E. (Russia, Saint Petersburg),
Yupatov E.Yu. (Russia, Kazan),
Nabiullina R.M. (Russia, Kazan),
Safina N.A. (Russia, Kazan),
Mukhametzyanova Z.R. (Russia, Kazan),
Samigullin D.V. (Russia, Kazan),
Frederiks E.V. (Russia, Saint Petersburg),
Leonova M.D. (Russia, Saint Petersburg),
Gavrilova V.B. (Russia, Kazan),
Zhoglo A.O. (Russia, Saint Petersburg) 36

Early diagnosis of late-onset bronchial asthma in comorbid patients
Postnikova L.B. (Russia, Nizhny Novgorod),
Simulin M.A. (Russia, Nizhny Novgorod),
Kubysheva N.I. (Russia, Kazan),
Grigoryeva N.Yu. (Russia, Nizhny Novgorod),
Pogrebetskaya V.A. (Russia, Nizhny Novgorod) 44

REVIEWS

Information on methods and instruments for assessing symptoms in patients with atrial fibrillation: a literature review
Galyautdinov G.S. (Russia, Kazan),
Zhidyayevskij A.G. (Russia, Kazan),
Galeeva Sh.S. (Russia, Kazan) 53

Complications in surgical treatment of rectal cancer as a clinical-organizational and medical-social problem (literature review)
Kostin A.A. (Russia, Moscow),
Ryabov M.M. (Russia, Yaroslavl),
Konovalov O.E. (Russia, Moscow),
Shulaev A.V. (Russia, Kazan) 59

Cardiovascular comorbidity in patients with psoriasis
Mutalova E.G. (Russia, Ufa),
Arslanova R.M. (Russia, Sterlitamak),
Khismatullina Z.R. (Russia, Ufa),
Nigmatullina A.E. (Russia, Ufa),
Galyautdinova V.R. (Russia, Ufa),
Kamaltdinova G.J. (Russia, Ufa),
Asadullina G.V. (Russia, Ufa),
Samigullina L.I. (Russia, Ufa),
Rustyamova Z.Ya. (Russia, Ufa),
Sadikova R.I. (Russia, Ufa),
Frid S.A. (Russia, Ufa),
Kamaltdinov E.R. (Russia, Ufa),
Musina F.S. (Russia, Ufa) 67

COVID-19 in Syria: exploring the socioeconomic, health, psychological and humanitarian impacts and manifestations
Nezami S.A. (Russia, Samara),
Protasov A.D. (Russia, Samara),
Zhestkov A.V. (Russia, Samara),
Falaleeva E.A. (Russia, Samara) 73

Role of gut microbiota and selected metabolic products in the development of childhood obesity
Skvortsova O.V. (Russia, Samara),
Migacheva N.B. (Russia, Samara),
Kaganova T.I. (Russia, Samara),
Lyamin A.V. (Russia, Samara),
Antipov V.A. (Russia, Samara) 81

PRACTICAL EXPERIENCE

Acquired hemophilia A in the modern medical reality: practical clinical experience
Adieva A.A. (Russia, Kazan),
Ivanova E.V. (Russia, Kazan),
Polovinkina E.N. (Russia, Kazan),
Belousova E.N. (Russia, Kazan),
Kosterina A.V. (Russia, Kazan) 88

Responses to sequential surgery and interferon therapy of the neuroendocrine pancreatic cancer metastases in a female patient with von hippel-lindau disease
Demidov A.A. (Russia, Astrakhan),
Sluvko L.V. (Russia, Astrakhan),
Dyakova O.N. (Russia, Astrakhan),
Vorobyova A.A. (Russia, Astrakhan),
Fedotova A.D. (Russia, Moscow),
Gorbunova O.E. (Russia, Astrakhan),
Panova T.N. (Russia, Astrakhan) 94

Use of digital technology in the rehabilitation of patients with primary anodontia
Nikitina L.I. (Russia, Cheboksary),
Mukhamedzhanova L.R. (Russia, Cheboksary),
Gromova A.S. (Russia, Cheboksary) 101

Difficulties in diagnosing complications of duodenal diverticular disease
Yarovenko G.V. (Russia, Samara),
Katorkin S.E. (Russia, Samara),
Koltsov A.E. (Russia, Samara),
Akanin M.S. (Russia, Samara) 108

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЮНОШЕСКОЙ МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

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

СОКОЛОВА АЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0009-0005-3123-3039; студент 6 курса направления «Лечебное дело» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, адрес: Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18. E-mail: sokolovaalina2020@mail.ru

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

ГАМИРОВА РЕГИНА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0441-9418; Scopus Author ID: 57968825300; Researcher ID JBS-4842-2023; RSCI Author ID 1210658; аспирант кафедры биоинформатики и геномики, Высшая школа передовой профилактической медицины Университета Канадзавы, адрес: Япония, 920-8640, Канадзава, Такарамачи 13-1. E-mail: reba13@mail.ru

Реферат. Введение. Юношеская миоклоническая эпилепсия – наиболее распространенная форма генетической генерализованной эпилепсии, которая входит в группу идиопатических генерализованных эпилепсий. Этиология фармакорезистентных форм юношеской миоклонической эпилепсии, которые представляют собой серьезную клиническую проблему, в настоящее время является дискуссионным вопросом. **Цель.** Выявление наиболее значимых факторов риска резистентности юношеской миоклонической эпилепсии. **Материалы и методы исследования.** В обсервационное ретроспективное исследование было включено 56 пациентов, 46 (82%) женщин, 10 (18%) мужчин. Критерии включения: пациенты с диагнозом «Юношеская миоклоническая эпилепсия», выставленным на основании критериев Международной противозепилептической лиги, лечение не менее 2 лет. Проанализированы тип, частота эпилептических приступов, начало и течение заболевания, сопутствующие заболевания, семейный анамнез, все доступные результаты 1-2 часового видео-электроэнцефалографического мониторинга с включением сна, результаты магнитно-резонансной томографии. В зависимости от эффекта на фоне лечения все пациенты были разделены на две группы: 1 – без приступов, 2 – с приступами. Отсутствие полного контроля над приступами в течение как минимум 2 лет рассматривалось как резистентная эпилепсия. Рассчитаны отношения рисков как исходы для дихотомических переменных в двух сравниваемых группах по различным признакам и их доверительные интервалы с помощью программы Review Manager (v5.3). Достоверными считались различия при $P < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Получены данные о резистентности юношеской миоклонической эпилепсии в зависимости от возраста дебюта заболевания, от типа эпилептических припадков, от изменений на электроэнцефалограмме, от типа противозепилептического лечения. **Выводы.** Выявлены наиболее значимые факторы риска резистентности юношеской миоклонической эпилепсии: частые генерализованные тонико-клонические припадки (более 5 раз в год), сопутствующие основному заболеванию, депрессия, тревожность, отсутствие ответа на лечение вальпроевой кислотой. При этом некомплаентность, нарушение режима сна, прием алкоголя и энергетических напитков на фоне терапии являются факторами, которыми можно управлять в ходе индивидуальной работы врача с пациентом по разъяснению и предупреждению рисков при назначении лечения.

Ключевые слова: юношеская миоклоническая эпилепсия, факторы резистентности, противозепилептическое лечение

Для ссылки: Гамирова Р.Г., Соколова А.А., Горобец Е.А., Гамирова Р.Р. Факторы риска резистентности юношеской миоклонической эпилепсии // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С. 7–14. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).7-14.

RISK FACTORS OF RESISTANCE IN JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY

GAMIROVA RIMMA G., ORCID ID: 0000-0002-8582-592X; Scopus Author ID 25422029100; Researcher ID N-6910-2013; RSCI Author ID 641154; PhD, Associate Professor, Head of the Department of Neurology with courses in Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics; Senior Researcher at the Neurocognitive Research Laboratory of Kazan Federal University, 18 Kremlyovskaya str., 420008 Kazan, Russia. E-mail: r-gamirov@mail.ru

SOKOLOVA ALINA A., ORCID ID: 0009-0005-3123-3039; 6th-year student majoring in General Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 18 Kremlyovskaya str., 420008 Kazan, Russia. E-mail: sokolovaalina2020@mail.ru

GOROBETS ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-3859-5543; Scopus Author ID 56414621100; Researcher ID N-7983-2013; RSCI Author ID 728307; PhD, Associate Professor, Psychologist, Head of the Center for Speech Pathology, Head of the Department of Applied and Experimental Linguistics, Head of the Neurocognitive Research Laboratory, Kazan Federal University, 18 Kremlyovskaya str., 420008 Kazan, Russia, . E-mail: elena_gorobets@mail.ru
GAMIROVA REGINA R., ORCID ID: 0000-0003-0441-9418; Scopus Author ID: 57968825300; Researcher ID JBS-4842-2023, RSCI Author ID 1210658; PhD student, Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Advanced Preventive Medical Sciences, Kanazawa University, Japan, 920-8640, Kanazawa, Takara-machi 13-1. E-mail: reba13@mail.ru

Abstract. Introduction. Juvenile myoclonic epilepsy is the most common form of genetic generalized epilepsy, which is included in the group of idiopathic generalized epilepsies. The etiology of drug-resistant forms of juvenile myoclonic epilepsy, which represent a serious clinical problem, is currently a controversial issue. **Aim.** To reveal the most significant risk factors of resistance in juvenile myoclonic epilepsy. **Materials and Methods.** The observational retrospective study included 56 patients, 46 (82%) women and 10 (18%) men. Inclusion criteria: patients diagnosed with juvenile myoclonic epilepsy based on the criteria of the International League Against Epilepsy, treatment for at least 2 years. The type and frequency of epileptic seizures, the onset and course of the disease, concomitant diseases, family history, all available results of 1-2 hours video electroencephalographic monitoring with sleep, and magnetic resonance imaging results were analyzed. Depending on the treatment effect, all patients were divided into two groups: 1 – without seizures, 2 – with seizures. Lack of complete seizure control for at least 2 years was considered intractable epilepsy. Risk ratios as outcomes for dichotomous variables in two compared groups for various characteristics and their confidence intervals were calculated using the Review Manager program (v5.3). Differences were considered significant at $P < 0.05$. **Results and Discussion.** As a result, there were obtained data on the resistance of juvenile myoclonic epilepsy depending on the age of disease onset, the type of epileptic seizures, changes in the electroencephalogram, and the type of antiepileptic treatment. **Conclusions.** The most significant risk factors of resistance in juvenile myoclonic epilepsy have been identified: frequent generalized tonic-clonic seizures (more than 5 times a year) accompanying the basic disease, depression, anxiety, and lack of response to the treatment with valproic acid. At the same time, non-compliance, sleep disturbances, consumption of alcohol and energy drinks during therapy are factors that can be controlled during the physician's individual work with the patient aimed at the explanation and prevention of risks in treatment.

Keywords: juvenile myoclonic epilepsy, factors of resistance, antiepileptic treatment.

For reference: Gamirova RG, Sokolova AA, Gorobets EA, Gamirova RR. Risk factors of resistance in juvenile myoclonic epilepsy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).7-14

Введение. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) является наиболее распространенной формой генетической генерализованной эпилепсии, входящей в группу идиопатических генерализованных эпилепсий, которая по данным разных авторов встречается у 5-10% всех людей с эпилепсией с распространенностью 0,1-0,2/100 000 [1]. Обычно для установления диагноза ЮМЭ достаточно наличия у пациента облигатных неритмичных миоклонических приступов, которые возникают в подростковом возрасте, генерализованных изменений на ЭЭГ с диффузной быстрой пик-, полипик-волновой эпилептиформной активностью, в 1/3 случаев сопровождающейся фотосенситивностью. Ключевыми особенностями при ЮМЭ также являются нормальный интеллект и неврологический статус пациента, отсутствие структурных изменений в головном мозге, причинно-связанных с эпилептическими приступами [2]. И, хотя это не обязательно для установления диагноза ЮМЭ, у большей части пациентов также могут возникать генерализованные тонико-клонические приступы, а у 30% отмечаться абсансы [3]. Обычно считается, что ЮМЭ имеет благоприятный прогноз в отношении полного купирования приступов на фоне противосудорожной лекарственной терапии [4]. У 30-35% пациентов приступы продолжаются, несмотря на прием противосудорожных препаратов (ППП), что влияет на качество их жизни [5, 6]. Кроме того, учитывая высокий риск рецидивов после отмены препарата, даже при полном контроле приступов на фоне приема ППП рекомендуется продолжать пожизненную терапию [7]. В метаанализе, проведенном R. Stevelink, объединены 43 исследования, посвященные факторам,

влияющим на невосприимчивость к лечению. Анализ показал, что число пациентов, резистентных к терапии, было сопоставимо при оценке лечения по числу пациентов без приступов через 1 год, 2 года и 5 лет; это позволяет предположить, что люди, у которых не было приступов в течение по крайней мере 1 года, скорее всего, будут иметь ремиссию и в дальнейшем [5]. Прогнозирование рефрактерности имеет большое значение для индивидуального ведения лиц из группы риска, например, подбора при необходимости более высоких доз ППП, политерапии, вариантов немедикаментозного лечения на более раннем этапе лечения и др. Отсутствие достаточных знаний и полного консенсуса среди ведущих специалистов в отношении этиологии различных эпилептических синдромов, классифицируемых как идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ), напрямую связано и с дефицитом информации и отсутствием единого мнения у специалистов в отношении этиологии фармакорезистентных форм ЮМЭ. Несмотря на значительное число исследований, посвященных изучению возможных механизмов и причин, связанных с лекарственной устойчивостью, доступность широкого спектра ПЭС, подбор ПЭС в адекватных дозах, фармакорезистентные варианты ЮМЭ ведут к серьезным клиническим проблемам с повышенным риском внезапной смерти при эпилепсии и социально-экономическим затратам [8].

Целью данного исследования было проведение анализа факторов риска лекарственной резистентности при ЮМЭ.

Материал и методы. В наше обсервационное ретроспективное исследование было включено 56 пациентов, из них женщин – 46 (82%), мужчин – 10

(18%). Критерии включения в исследование: пациенты с диагнозом ЮМЭ, выставленным на основании критериев Международной противозипилептической лиги (ILAE) [2], наблюдение и лечение пациентов на базе Детской городской больницы №8 имени профессора А.Ю.Ратнера г.Казани и/или Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского федерального университета в течение не менее 2 лет. Тип, частота эпилептических приступов, начало и течение заболевания, сопутствующие заболевания, семейный анамнез, а также фармакологический анамнез были проанализированы на основе медицинской документации. Детальному исследованию также были подвергнуты все доступные результаты 1-2 часового видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна, который каждому пациенту был проведен по стандартной методике не менее двух раз: до начала лечения и далее в динамике на фоне терапии, а также результаты магнитно-резонансной томографии. В зависимости от эффекта на фоне лечения все пациенты были разделены на две группы: в первую группу включены пациенты, у которых на фоне лечения приступы не возникали, во вторую группу – пациенты, у которых, несмотря на прием препаратов в адекватных терапевтических дозах, повторялись приступы (миоклонии, абсансы и/или генерализованные судорожные приступы (ГСП)). Эффективность лечения и все другие данные пациента оценивались на момент последнего посещения, а затем еще раз были перепроверены и дополнены во время телефонного собеседования. Отсутствие полного контроля над приступами в течение как минимум 2 лет рассматривалось как резистентная эпилепсия.

С помощью программы Review Manager (v5.3), используемой для создания систематических обзоров Кокрейновского сообщества, мы рассчитали показатели «relative risk» – относительного риска (ОР) как исходы для дихотомических переменных в двух независимых сравниваемых группах по различным признакам и их доверительные интервалы. Достоверными считались различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В первую группу вошло 40 (71%), во вторую группу – 16 (29%) пациентов (Таблица 1); таким образом, в нашем исследовании полного контроля приступов не удалось достичь в одной трети случаев, что согласуется с данными зарубежных исследований, в когортах которых 25–37% пациентов также имели

приступы, несмотря на регулярный прием ППП [5, 9, 10]. Число пациентов женского пола преобладало по сравнению с лицами мужского пола в первой группе в 5,7 раз, во второй – в 3 раза. У 11/56 пациентов (19%) наблюдался только один тип приступов, у 29/56 (52%) – два типа (миоклонии и абсансы либо миоклонии и ГСП), у 16/56 (29%) – три типа приступов.

Одной из важнейших проблем в лечении пациентов с ЮМЭ до сих пор остается точное определение возраста начала заболевания. Его можно было бы определить как время установления диагноза, но очень часто пациенты с ЮМЭ не придают значения возникшим у них в подростковом возрасте (часто это за 1–3,3 года до ГСП [11]) миоклоническим приступам, которые чаще беспокоят их по утрам и преимущественно в дни недосыпаний. Нередко пациенты не считают чем-то необычным и второй тип приступов – редкие (частотой несколько раз в день или неделю) или короткие абсансы, длящиеся 3–5 сек. Поводом для обращения за медицинской помощью чаще являются ГСП. При недостаточной осведомленности врачей о ЮМЭ при отсутствии активного расспроса пациента о наличии других видов приступов в этом случае часто выставляется либо диагноз «эпилепсия с изолированными судорожными приступами», либо диагноз «юношеская абсансная эпилепсия» [12]. Эксперты ILAE предложили в качестве критерия класса I для диагноза ЮМЭ считать наиболее соответствующим возраст начала заболевания между 10 и 25 годами. Таким образом, начало до 10 лет считается ранним, а после 25 лет – поздним [12]. Ранний возраст начала заболевания обычно считается неблагоприятным прогностическим фактором в отношении полного контроля припадков, но в нашем исследовании мы не получили статистически значимых данных о зависимости резистентности приступов от возраста дебюта (Таблица 2).

Если допустить, что ЮМЭ является генетическим нарушением развития нервной системы на фоне имеющихся генетических мутаций, то можно объяснить развитие раннего начала заболевания [13]. Но ЮМЭ является полигенным заболеванием с низкой пенетрантностью, в семьях со страдающими ЮМЭ обнаружена высокая частота генерализованных ЭЭГ-изменений и среди бессимптомных родственников [14, 15]. Поэтому можно предположить вариабельность не только генетической предрас-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1

General characteristics of patients included in the study

Пол	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	Средний возраст	Min возраст на момент последнего посещения	Max возраст на момент последнего посещения
Жен	34/40 (85%)	12/16 (75%)	22,8±9,1	10	49
Муж	6/40 (15%)	4/16 (25%)	19,7±3,3	14	34
Всего	40	16	22,5±8,5	10	49

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в группе; N – общее число пациентов в данной группе

Резистентность ЮМЭ в зависимости от возраста начала заболевания

Table 2

Resistance of JME depending on the age of disease onset

Возраст, лет	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	ОР [ДИ]	P
7-10	5/40 (12,5%)	3/16 (18,8%)	0.62 [0.17, 2.31]	0.55
10-25	35/40 (87,5%)	13/16 (81,3%)	1.62 [0.43, 6.01]	0.55
25 и старше	0/40 (0%)	0/16 (0%)	0	0

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в группе; N – общее число пациентов в данной группе; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P – уровень значимости.

положенности [16, 17], но и факторов окружающей среды, которые могут спровоцировать приступы, а это допускает возможность позднего начала заболевания с развитием первого припадков в возрасте старше 25 лет. Однако ЮМЭ с поздним началом все же встречается крайне редко. J. Reichsoellner et al. показали, что только у двоих из 429 пациентов (0,5%) с ЮМЭ отмечалось начало заболевания старше 25 лет [18]. В нашей когорте пациентов с началом заболевания старше 25 лет не было (Таблица 2). За последнее десятилетие широкомасштабные генетические исследования предоставили новую модель, объясняющую генетику ИГЭ. Полногеномные ассоциативные исследования выявили многочисленные полиморфизмы одиночных нуклеотидов, значительно связанные с ИГЭ, но с низким размером эффекта. Согласно этой модели, кумулятивный и, возможно, синергический эффект общих генетических мутаций объясняет значительную часть наследуемости. Недавний метаанализ показал, что 46,2% (32,6-59,6%) наследуемости объясняются полиморфизмами [19].

Во многих исследованиях, касающихся анализа ИГЭ, наличие абсансов у пациентов было статистически значимым фактором риска как политерапии, так и лекарственной устойчивости [17, 20, 21]. В метаанализе, сделанном R. Stevelink с коллегами, включившем 43 исследования, в качестве неблаго-

приятного фактора резистентности ЮМЭ выделено наличие у пациента всех трех типов припадков [5]. Наличие абсансов в структуре клинической картины не способствовало резистентности ЮМЭ у пациентов в нашей когорте. Однако отметим, что варианты с одним типом припадков практически полностью купируются на монотерапии, не требуя добавления второго препарата (Таблица 3).

Наличие катамениальных приступов у женщин в исследованиях H. Hosny et al. и В.К. Kamitaki было независимым предиктором резистентности [22, 23]. В исследованиях H. Hosny и A. Ashmawi неблагоприятным предиктором также являлись ночные ГСП [21, 24]. Нами не были обнаружены статистически значимые различия по частоте встречаемости пациентов с катамениальными приступами, ночными ГСП в группе реагирующих на лечение пациентов и в группе, где нет полного контроля приступов, а также не выявлена зависимость резистентности терапии от типа припадков (Таблица 3).

В исследовании N. Pietrafusa et al. высокая частота ГСП была прогностическим фактором лекарственной устойчивости ($p=0,026$) [25], что согласуется с нашими результатами (Таблица 3).

Установление точного диагноза ЮМЭ является ключевым вопросом, при решении которого уменьшаются риски, связанные с псевдорезистентностью,

Таблица 3

Тип эпилептических припадков и резистентность ЮМЭ

Table 3

Type of epileptic seizures and resistance of JME

Виды припадков у пациентов	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	ОР [ДИ]	P
Только миоклонии	11/40 (27,5%)	0/16 (0%)	12.86 [1.13, 146.04]	0.08
Миоклонии, абсансы	3/40 (7,5%)	1/16 (6,3%)	1.22 [0.17, 8.68]	0.87
Миоклонии, абсансы, ГСП	10/40 (25%)	6/16 (37,5%)	0.56 [0.20, 1.57]	0.35
Миоклонии, ГСП	16/40 (40%)	9/16 (56,3%)	0.52 [0.19, 1.39]	0.27
Наличие миоклонии век	10/40 (25%)	4/16 (25%)	1.00 [0.33, 3.08]	1.00
Число пациентов, у которых есть миоклонии + абсансы и миоклонии + абсансы + ГСП	13/40 (32,5%)	7/16 (43,8%)	0.62 [0.23, 1.68]	0.43
ГСП >5 раз в год	1/40 (2,5%)	4/16 (25%)	0.08 [0.01, 0.52]	0.03
Катамениальные ГСП	2/40 (5%)	0/16 (0%)	2.14 [0.10, 47.12]	0.63
ГСП только в ночное время	2/40 (5%)	3/16 (18,8%)	0.23 [0.05, 1.12]	0.13
Фокальный компонент приступов (миоклоний или ГСП)	0/40 (0%)	2/16 (12,5%)	0.07 [0.01, 0.96]	0.09

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в этой группе; N – общее число пациентов в данной группе; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P – уровень значимости; ГСП – генерализованные судорожные приступы

так как ошибочный диагноз приводит к выбору неадекватного противоэпилептического препарата. Несмотря на наличие патогномичных признаков заболевания, ошибки в начале заболевания также возможны. Например, прогрессирующая миоклонус-эпилепсия может в подростковом возрасте имитировать ЮМЭ, но в дальнейшем сопровождается отрицательной динамикой в неврологическом статусе, частоте и интенсивности приступов, наличием таких осложняющих факторов, как деменция или атаксия [26].

Результаты анализа, представленные в *таблице 4*, в некоторой степени согласуются с результатами A. Gomez-Ibanez и др., которые пришли к выводу о том, что семейный анамнез эпилепсии и пол не связаны со значимой лекарственной устойчивостью при ИГЭ [27]. Традиционно считается, что нормальный интеллект у пациентов с ЮМЭ является одним из диагностических критериев ИГЭ. Но в последней редакции дефиниции ИГЭ, предложенной ILAE, указывается, что у некоторых пациентов наблюдается «легкая умственная отсталость»; тем не менее, эта клиническая особенность считается скорее исключением, которое должно привести к рассмотрению альтернативных диагнозов [2]. В обзоре C. Ratcliffe et al. в ходе анализа когнитивных функций при ИГЭ выявлено, что коэффициент интеллекта (IQ) при ЮМЭ находится в пределах нормы и лишь немного ниже, чем IQ у здоровых людей [28]. Некоторые из идентифицированных вариантов генетических мутаций при ЮМЭ локализованы в генах или областях, отвечающих за предрасположенность к другим нарушениям развития нервной системы (например, гены GABRA1, EFHC1 и BRD2 отвечают в том числе за развитие мозга, их мутации могут привести к когнитивным нарушениям), что предполагает наличие их общих патологических механизмов.

Недавно также были идентифицированы варианты числа копий, приводящие как к интеллектуальным нарушениям, так и к ИГЭ (микроделеции в 15q13.3, 15q11.2 и 16p13.11), что подтверждает концепцию о возможности интеллектуальной недостаточности у пациентов с ИГЭ [12]. Наличие психиатрической коморбидности во многих исследованиях считается неблагоприятным фактором, что было доказано в метаанализе R. Stevelink с коллегами; в нашем исследовании также такие сопутствующие состояния, как депрессия, тревожность, суицидальные мысли, встречались чаще в группе пациентов, где не удалось достичь контроля припадков (Таблица 4) [5]. Необходимо признать, что при наличии коморбидности тревожных расстройств и депрессии при ЮМЭ причину и следствие их появления невозможно установить точно. Есть вероятность появления подобных состояний и как побочных эффектов ПЭС, и/или как следствия повторяющихся рефрактерных приступов. Также не исключается, что люди с сопутствующими психиатрическими проблемами менее привержены лечению [5]. Имеющиеся в литературе метаанализы и отдельные исследования в качестве провоцирующих факторов рецидива приступов на фоне адекватного лечения выделяют стресс, прием алкоголя, энергетических напитков, недосыпание [5, 12]. В нашем исследовании основными провокаторами приступов явились такие факторы нарушения режима и правильного образа жизни, как прием алкоголя, стресс, а также некомплаентность пациентов (Таблица 4).

Как и в проведенном нами анализе (*Таблица 5*), в некоторых проспективных исследованиях изменения ЭЭГ не влияли на результат [29]. Также сообщается о том, что персистирование эпилептиформной активности на ЭЭГ после отмены ПЭС является неблагоприятным фактором риска рецидива при-

Таблица 4

Резистентность ЮМЭ в зависимости от различных факторов

Table 4

JME resistance depending on various factors

Факторы	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	ОР [ДИ]	P
Отягощенный наследственный анамнез	9/40 (22,5%)	7/16 (43,8%)	0.37 [0.13, 1.05]	0.12
Трансформация ДАЭ в ЮМЭ	2/40 (5%)	1/16 (6,3%)	0.79 [0.10, 6.29]	0.85
ФС в анамнезе	0/40 (0%)	0/16 (0%)	0	0
Нерегулярный прием ППП (некомплаентность)	8/40 (20%)	8/16 (50%)	0.25 [0.09, 0.71]	0.03
Депривация сна	23/40 (57,5%)	12/16 (75%)	0.45 [0.15, 1.34]	0.23
Стресс	1/40 (2,5%)	4/16 (25%)	0.11 [0.02, 0.80]	0.03
Курение	1/40 (2,5%)	0/16 (0%)	0	0
Прием алкоголя или энергетиков	1/40 (2,5%)	4/16 (25%)	0.11 [0.02, 0.80]	0.03
Снижение интеллекта	0/40 (0%)	1/16 (6,3%)	0.13 [0.01, 1.96]	0.21
Заболевания щитовидной железы	1/40 (2,5%)	0/16 (0%)	1.25 [0.08, 19.19]	0.89
Нарушение поведения (агрессия и др.)	4/40 (10%)	2/16 (12,5%)	0.78 [0.17, 3.54]	0.79
Депрессия, тревожность, суицидальные мысли	1/40 (2,5%)	10/16 (62,5%)	0.02 [0.00, 0.10]	0.0002

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в группе; N – общее число пациентов в данной группе; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P – уровень значимости; ДАЭ – детская абсансная эпилепсия; ФС – фебрильные судороги; ППП – противоэпилептические препараты

Резистентность ЮМЭ в зависимости от изменений на ЭЭГ

Table 5

Resistance of JME depending on changes in the EEG

Признак на ЭЭГ	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	ОР [ДИ]	P
Продолженные генерализованные разряды на ЭЭГ более 3 сек	6/40 (15%)	1/16 (6,3%)	2.65 [0.42, 16.81]	0.39
Наличие фокальных разрядов	6/40 (15%)	0/16 (0%)	6.22 [0.53, 73.04]	0.22
Фотопароксизмальная реакция на ЭЭГ	7/40 (17,5%)	2/16 (12,5%)	1.48 [0.36, 6.14]	0.65
Акцентуация генерализованных разрядов в затылочных областях	4/40 (10%)	2/16 (12,5%)	0.78 [0.17, 3.54]	0.79
Акцентуация генерализованных разрядов в лобных областях	36/40 (90%)	14/16 (87,5%)	1.29 [0.28, 5.85]	0.79

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в группе; N – общее число пациентов в данной группе; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P – уровень значимости

падка [30, 31]. На монотерапии находилось подавляющее большинство пациентов (79%). Причем в группе 1 все пациенты достигли полного контроля приступов только на монотерапии. При монотерапии использовали вальпроевую кислоту (средние дозы – 931,5±201,3 мг), леветирацетам (средние дозы – 1340±183,2 мг), ламотриджин (средние дозы – 200±50,1 мг). На практике отсутствие ответа на монотерапию часто заставляет врача прибегнуть сначала к наращиванию дозы до появления первых признаков непереносимости, а затем при неэффективности этой или альтернативной монотерапии – к комбинированной терапии; вероятно, именно поэтому пациенты с политерапией оказались только в группе резистентных пациентов (Таблица 6).

Значительная часть публикаций посвящена исследованию фармакорезистентности в связи с генетическими особенностями метаболизма паци-

ентов, однако согласно их результатам однозначных факторов резистентности выявить так и не удалось; в нашем исследовании данный вопрос не анализировался.

Терапия вальпроевой кислотой (ВК) остается наиболее эффективной при ЮМЭ. J. Gesche с коллегами продемонстрировали, что резистентность к ВК была одним из наиболее значимых прогностических показателей рефрактерных приступов [8].

Заключение. Таким образом, согласно нашему анализу, наиболее значимыми факторами резистентности ЮМЭ оказались частые генерализованные тонико-клонические припадки (более 5 раз в год), сопутствующие основному заболеванию, депрессия, тревожность, отсутствие ответа на лечение вальпроевой кислотой. Такие факторы, как некомплаентность, нарушение режима сна, прием алкоголя и энергетических напитков на фоне тера-

Таблица 6

Резистентность ЮМЭ в зависимости от противозепилептического лечения

Table 6

Resistance of JME depending on changes in the antiepileptic treatment

Вариант лечения	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	ОР [ДИ]	P
ПТ	0/40 (0%)	6/16 (37,5%)	0.02 [0.00, 0.24]	0.009
МТ	40/40 (100%)	10/16 (62,5%)	50.14 [4.20, 598.94]	0.009
Число пациентов, у которых первая ремиссия была на МТ вальпроевой кислотой	17/40 (42,5%)	0/16 (0%)	24.57 [2.19, 275.70]	0.03
МТ вальпроевой кислотой	18/40 (45%)	5/16 (31,3%)	1.80 [0.64, 5.04]	0.35
МТ вальпроевой кислотой (доза <1000 мг в сут)	4/18 (22,2%)	2/5 (40%)	0.43 [0.07, 2.51]	0.43
МТ вальпроевой кислотой (доза 1000-2000 мг в сут)	13/18 (72,2%)	2/5 (40%)	3.90 [0.69, 22.07]	0.20
МТ вальпроевой кислотой (доза >2000 мг в сут)	1/18 (5,6%)	1/5 (20%)	0.24 [0.02, 2.86]	0.34
МТ леветирацетамом	6/18 (33,3%)	4/5 (80%)	0.13 [0.02, 0.94]	0.09
МТ ламотриджином	1/18 (5,6%)	1/5 (20%)	0.24 [0.02, 2.86]	0.34

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в этой группе; N – общее число пациентов в данной группе; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P – уровень значимости; ПТ – политерапия, МТ – монотерапия

пии, можно отнести к управляемым, в связи с чем требуется индивидуальная работа врача с пациентом по разъяснению и предупреждению этих рисков при назначении лечения при ЮМЭ.

Прозрачность исследования. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Конфликта интересов при написании статьи нет.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета» (Приоритет-2030).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 28 Suppl 1: S15–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.06.024
2. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022; 63 (6): 1475–1499. DOI: 10.1111/epi.17236
3. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989; 30 (4): 389–99. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x
4. Schneider-von Podewils F, Gasse C, Geithner J, et al. Clinical predictors of the long-term social outcome and quality of life in juvenile myoclonic epilepsy: 20–65 years of follow-up. *Epilepsia.* 2014; 55 (2): 322–30. DOI: 10.1111/epi.12491
5. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, et al. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol.* 2019; 26 (6): 856–864. DOI: 10.1111/ene.13811
6. Gamirova R, Shaimardanova R, Ziganshina L. Pharmacoeconomics of antiepileptic drugs in children: comparative analysis of efficacy and safety. *International Journal of Risk and Safety in Medicine.* 2012; 24 (3): 179–185. DOI: 10.3233/JRS-2012-0565
7. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain.* 2006; 129 (Pt 5): 1269–80. DOI: 10.1093/brain/awl048
8. Gesche J, Khanevski M, Solberg C, et al. Resistance to valproic acid as predictor of treatment resistance in genetic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2017; 58 (4): e64–e69. DOI: 10.1111/epi.13702
9. Asadi-Pooya AA, Hashemzahi Z, Emami M. Predictors of seizure control in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME). *Seizure.* 2014; 23 (10): 889–91. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.08.004
10. Silvennoinen K, de Lange N, Zagaglia S, et al. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia Open.* 2019; 4 (3): 420–430. DOI: 10.1002/epi4.12349
11. Shakeshaft A, Panjwani N, McDowall R, et al. Trait impulsivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021; 8(1): 138–152. DOI: 10.1002/acn3.51255
12. Rubboli G, Beier CP, Selmer KK, et al. Variation in prognosis and treatment outcome in juvenile myoclonic epilepsy: a Biology of Juvenile Myoclonic Epilepsy Consortium proposal for a practical definition and stratified medicine classifications. *Brain Commun.* 2023; 5 (3): fcd182. DOI: 10.1093/braincomms/fcd182
13. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology.* 1984; 34 (3): 285–94. DOI: 10.1212/wnl.34.3.285
14. Leu C, Stevelink R, Smith AW, et al. Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain.* 2019 Nov 1; 142 (11):3473–3481. DOI: 10.1093/brain/awz292
15. Gilsoul M, Grisar T, Delgado-Escueta AV, et al. Subtle Brain Developmental Abnormalities in the Pathogenesis of Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 433. DOI: 10.3389/fncel.2019.00433
16. Гамирова Р.Г., Гамирова Р.Р., Есин Р.Г. Генетика эпилепсии: успехи, проблемы и перспективы развития // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, вып. 9. – С.144–150. [Gamirova RG, Gamirova RR, Esin RG. Genetics of epilepsy: successes, problems and prospects of development [Genetics of epilepsy: successes, problems and prospects of development]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova [SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry].* 2020; 120 (9): 144–150. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2020120091144
17. Cerulli Irelli E, Cocchi E, Ramantani G, et al. The spectrum of epilepsy with eyelid myoclonia: delineation of disease subtypes from a large multicenter study. *Epilepsia.* 2022. DOI: 10.1111/epi.17450
18. Reichsoellner J, Larch J, Unterberger I, et al. Idiopathic generalised epilepsy of late onset: a separate nosological entity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81 (11): 1218–22. DOI: 10.1136/jnnp.2009.176651
19. The International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 5269. DOI: 10.1038/s41467-018-07524-z
20. Miró J, Aiguabella M, Veciana M, Juvany R, et al. Low-dose sodium valproate in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Acta Neurol Scand.* 2014; 129 (5): e20–3
21. Hosny H, Elfayoumy N, Adly M, et al. Genetic generalized epilepsy: factors associated with drug resistance polytherapy. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2023; 59 (4): 1–9. DOI: 10.1186/s41983-022-00604-4
22. Karakis I, Pathmanathan JS, Chang R, et al. Prognostic value of EEG asymmetries for development of drug-resistance in drug-naïve patients with genetic generalized epilepsies. *Clin Neurophysiol.* 2014; 125 (2): 263–9. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.07.028
23. Kamitaki BK, Janmohamed M, Kandula P, et al. Clinical and EEG factors associated with antiseizure medication resistance in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2022; 63 (1): 150–161. DOI: 10.1111/epi.17104
24. Ashmawi A, Hosny H, Gadallah M, et al. Sleep convulsive seizures predict lack of remission in genetic generalized epilepsies: a retrospective study from a single epilepsy center in Egypt. *Acta Neurol Scand.* 2017; 136 (5): 528–535. DOI: 10.1111/ane.12769
25. Pietrafusa N, La Neve A, de Palma L, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: Long-term prognosis and risk factors. *Brain Dev.* 2021; 43 (6): 688–697. DOI: 10.1016/j.braindev.2021.02.005
26. Гамирова Р.Г., Шаймарданова Р.М. Болезнь Лафоры – трудный пациент в работе невролога // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, вып. 5. – С. 177–183. [Gamirova RG, Shaimardanova RM. Bolezn' Lafory – trudnyj pacient v rabote neurologa [Lafora

- disease – A Difficult Patient in the Neurologist's Practice]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of perinatology and pediatrics]. 2018; 63 (5): 177–183. (In Russ)]. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–177–183
27. Gomez-Ibañez A, McLachlan RS, Mirsattari SM, et al. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017; 130: 69–73. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.01.011
28. Ratcliffe C, Wandschneider B, Baxendale S, et al. Cognitive function in genetic generalized epilepsies: Insights from neuropsychology and neuroimaging. *Front Neurol.* 2020; 11: 144. DOI: 10.3389/fneur.2020.00144
29. Callenbach PM, Bouma PA, Geerts AT, et al. Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy Res.* 2009; 83 (2–3): 249–56. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.11.011
30. Yıldırım M, Bektaş Ö, Kartal AT, et al. Risk of seizure relapse and long-term outcomes after discontinuation of antiseizure medication in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2022; 134: 108779. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108779
31. Liang X, Yu N, Zhang YF, Gu L, Di Q. Prognostic implications of persistent interictal epileptiform discharges on antiseizure medication withdrawal in patients with epilepsy in five-year remission. *Seizure.* 2022; 94: 100–106. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.11.009

ДИНАМИКА И ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БЕРЕМЕННЫХ, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

ГАЦАЙНИЕВА ХАДИЖАТ АЛИКИЛИЧОВНА, ORCID ID: 0009-0003-4814-0491 заведующая гинекологическим отделением ГБУ РД «Республиканская клиническая больница № 2», г. Махачкала, Российская Федерация, Республика Дагестан, 367000, г. Махачкала, ул. Магомеда Гаджиева, 31. Тел. +7(960)421-68-60. E-mail: hadiga81@mail.ru
КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки России, Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2. Тел. +7(910)508-10-45. E-mail: konovalov_oe@mail.ru
ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49. Тел. +7(987)213-67-12. E-mail: alexs_shu@mail.ru

Реферат. Введение. В соответствии с Концепцией демографической политики России на период до 2025 года первоочередными задачами являются сокращение уровня репродуктивных потерь, укрепление репродуктивного здоровья населения и изыскание резервов повышения рождаемости. **Цель исследования** – проанализировать динамику и тенденции показателей рождаемости, заболеваемости беременных, рожениц и родильниц, а также материнской смертности в Республике Дагестан. **Материалы и методы.** Использовались материалы официальных статистических отчетов за период 2013-2022 гг. Проводилось сравнение перечисленных выше показателей на территории Республики Дагестан в сравнении с Северо-Кавказским федеральным округом и Российской Федерацией в целом. При анализе динамических рядов определяли основные тенденции показателей путем моделирования трендов методом аппроксимации. **Результаты и их обсуждение.** В 2013-2022 гг. уровень рождаемости в Республике Дагестан был постоянно выше, чем в сравниваемых территориях. При этом среди субъектов Северо-Кавказского федерального округа, Республика Дагестан по уровню рождаемости в 2022 г. занимала третье место из семи. Структура заболеваемости беременных женщин в Северо-Кавказском федеральном округе, в Российской Федерации в целом и в Республике Дагестан весьма схожая, а наиболее распространенными являются угроза прерывания беременности и преждевременных родов. Доля нормальных родов в Республике Дагестан за весь период наблюдения была меньше, чем в других территориях, однако в отличие от последних, имела статистически значимую тенденцию к росту. При этом в структуре заболеваемости рожениц и родильниц около половины составляла существовавшая ранее гипертензия, примерно 1/3 приходилась на преэклампсию средней тяжести, 1/10 часть – на тяжелую преэклампсию. Материнская смертность в республике имела значительные колебания по годам и чаще всего превышала показатели в сравниваемых территориях. **Выводы.** Разработку и реализацию организационно-управленческих решений, направленных на улучшение медико-демографической ситуации в республике, необходимо осуществлять с учетом современных тенденций показателей рождаемости, заболеваемости беременных, рожениц и родильниц, а также материнской смертности. **Ключевые слова:** беременные, роженицы и родильницы, заболеваемость, динамика и тенденции, Республика Дагестан.

Для ссылки: Гацайниева Х.А., Коновалов О.Е., Шулаев А.В. Динамика и тенденции заболеваемости беременных, рожениц и родильниц в Республике Дагестан // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.15–21. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).15-21.

DYNAMICS OF AND TRENDS IN THE INCIDENCE IN PREGNANT, LABORING AND POSTPARTUM WOMEN IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN

GATSAYNIEVA HADIZHAT A., ORCID ID: 0009-0003-4814-0491; Head of the Department of Gynecology, Republican Clinical Hospital No. 2, 31 Magomed Gadzhiev str., 367000 Makhachkala, Russia. Tel.: +7(960)421-68-60. E-mail: hadiga81@mail.ru

KONVALOV OLEG E., ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Dr. sc. med., Professor at the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 10 Miklouho-Maclay str., 117198 Moscow, Russia. Tel.: +7(910)508-10-45. E-mail: konovalov_oe@mail.ru

SHULAEV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(987)213-67-12. E-mail: alexs_shu@mail.ru

Abstract. Introduction. In accordance with the concept of Russia's demographic policy for the period until 2025, the priorities include reducing the level of reproductive losses, strengthening the reproductive health of the population, and finding reserves to increase birth rates. **Aim of the study** is to analyze the dynamics and trends in birth, and morbidity rates among pregnant women, women in labor, and postpartum, as well as maternal mortality in the Republic of Dagestan. **Materials and Methods.** Materials were taken from official statistical reports for the period 2013-2022. The above rates were compared for the Republic of Dagestan, the North Caucasus Federal District, and the Russian Federation as a whole. In analyzing time series, the main trends in rates changing were identified by modeling trends using the approximation method. **Results and Discussion.** In 2013-2022, the birth rates in the Republic of Dagestan were constantly higher than in the comparison territories. At the same time, among the constituent regions of the North Caucasian Federal District, the Republic of Dagestan ranked 3rd out of 7 in terms of birth rates in 2022. The structure of morbidity among pregnant women in the North Caucasian Federal District, the Russian Federation as a whole, and

the Republic of Dagestan is very similar, and the most common are the threat of miscarriage and premature birth. The proportion of normal births in the Republic of Dagestan during the entire observation period was lower than in other territories, but unlike the latter, it had a statistically significant upward trend. At the same time, in the structure of morbidity among women in labor and postpartum, about a half was accounted for by pre-existing hypertension, approximately 1/3 was accounted for by moderate preeclampsia, and 1/10 was accounted for by severe preeclampsia. Maternal mortality in the Republic had significant year-over-year fluctuations and most often exceeded the relevant rates in the territories of comparison. **Conclusions.** Organizational and managerial decisions aimed at improving the medical and demographic situation in the Republic must be developed and implemented taking into account the current trends in the rates of birth and morbidity among pregnant women, women in labor and postpartum, as well as in the maternal mortality rates. **Keywords:** pregnant women, women in labor and postpartum, morbidity, dynamics and trends, Republic of Dagestan. **For reference:** Gatsaynieva NA, Konovalov OE, Shulaev AV. Dynamics of and trends in the incidence in pregnant, laboring and postpartum women in the Republic of Dagestan. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 15-21. **DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(3).15-21.

Введение. В соответствии с Концепцией демографической политики России на период до 2025 года первоочередными задачами являются сокращение уровня репродуктивных потерь, укрепление репродуктивного здоровья населения и изыскание резервов повышения рождаемости. Проблема охраны репродуктивного здоровья женщин в России приобрела в настоящее время особо важный характер, что обусловлено как количественным сокращением демографического резерва, так и качественным снижением репродуктивного потенциала страны [1, 2, 3, 4].

На уровень рождаемости и качество репродуктивного здоровья оказывает влияние комплекс социально-экономических факторов, положение женщин в обществе, уровень оказания медицинской помощи, в том числе ее доступность [5, 6, 7, 8, 9]. Важная роль принадлежит также национальным особенностям и традициям, особенно в сельской местности [10, 11, 12].

С учетом сказанного, разработку и реализацию демографических программ по повышению рождаемости и улучшению медико-демографической ситуации необходимо осуществлять с учетом региональных особенностей репродуктивного здоровья женского населения.

Цель исследования: проанализировать динамику и тенденции показателей рождаемости, заболеваемости беременных, рожениц и родильниц, а также материнской смертности в Республике

Дагестан (РД) в сравнении с Северо-Кавказским федеральным округом (СКФО) и Российской Федерацией (РФ) в целом.

Материалы и методы.

Настоящее исследование проводилось в РД, которая относится к СКФО. При выполнении работы использовались данные официальной статистической отчетности за 2013-2022 гг. Проводилось сравнение динамики и тенденций указанных показателей в РД, СКФО и РФ в целом.

При анализе динамических рядов показателей определяли их основные тенденции путем моделирования трендов методом аппроксимации. Задачи аппроксимации решались средствами Excel с применением метода наименьших квадратов на основании функций прикладных программ. При подборе линии тренда Excel автоматически рассчитывает значение величины коэффициента аппроксимации (R^2). Чем ближе значение R^2 к единице, тем надежнее линия тренда аппроксимирует исследуемый процесс. Тенденция считается достоверной при R^2 равной или превышающей 0,4.

Обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.1. и программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и их обсуждение.

За 2013-2022 годах рождаемость в РД снизилась с 18,8‰ до 13,3‰ или на 29,3% (рис. 1). При этом уровень рождаемости постоянно превышал уровень

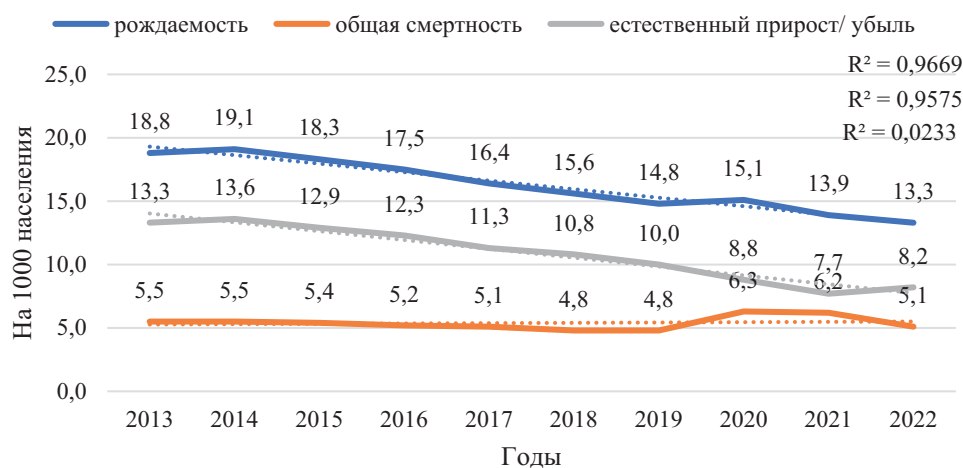


Рис. 1. Динамика естественного движения населения Республики Дагестан за 2013-2022 гг. (на 1000 населения)
Fig. 1. Dynamics of natural population movement in the Republic of Dagestan in 2013-2022 (per 1,000 population)

общей смертности, что обеспечивало естественный прирост населения в целом. Однако величина последнего за рассматриваемый период уменьшилась на 38,3%.

Несомненно, что среди причин негативных тенденций естественного движения населения в РД большое значение имела пандемия COVID-19, которая сопровождалась резким снижением рождаемости и прироста населения, а также повышением уровня общей смертности. В 2022 г. указанные показатели не вернулись к исходному уровню.

Сравнительный анализ показал, что уровень рождаемости в РД повторял в целом тенденции, происходившие в РФ в целом и в СКФО, но был постоянно выше, чем в сравниваемых территориях. Особенно большой разрыв показателей зарегистрирован в 2014 году – 19,1, 13,3 и 17,3 на 1000 населения соответственно. За анализируемый период снижение рождаемости в РФ произошло на 33,1%, в СКФО –

на 26,6% и в РД – на 30,4%. Среди субъектов СКФО Республика Дагестан по рождаемости в 2022 г. занимала 3-е место из 7-ми.

Заболеваемость беременных, рожениц и родильниц в РД характеризовалась значительными колебаниями по годам и до 2018 г. была ниже, чем в РФ. Более интенсивные темпы снижения заболеваемости женщин в последней привели к превышению частоты данной патологии в республике. При моделировании трендов коэффициент аппроксимации в РФ составил 0,9767, в РД - 0,5062 (рис. 2).

Доли осложнений у женщин, закончивших беременность, в РФ, СКФО и РД в основном идентичная и имеющиеся различия не носят статистически значимый характер ($p > 0,05$). При этом наибольшие доли приходились на угрозу прерывания беременности и преждевременных родов, патологические состояния плода и существовавшую ранее гипертензия (табл. 1).

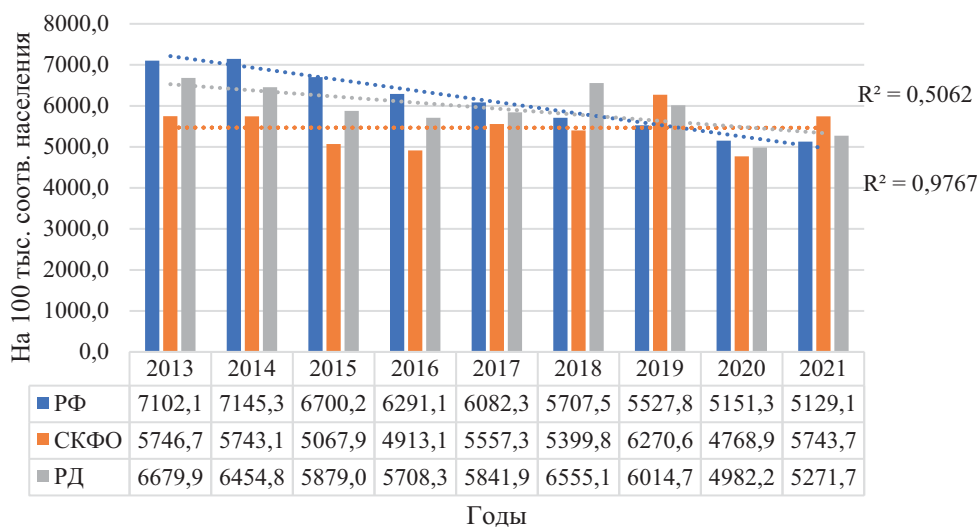


Рис. 2. Заболеваемость беременных, в родах и в послеродовый период в РФ, СКФО и Республике Дагестан, 2013-2021 гг. (на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста)

Fig. 2. Morbidity of pregnant, laboring and postpartum women in the Russian Federation, the North Caucasian Federal District, and the Republic of Dagestan in 2013-2021 (per 100,000 women of reproductive age)

Таблица 1

Доли осложнений у женщин, закончивших беременность, в РФ, СКФО и РД в 2022 году (в % к числу закончивших беременность)

Table 1

Proportion of complications in women who completed pregnancy in the Russian Federation, the North Caucasian Federal District, and the Republic of Dagestan in 2022 (as a percentage of the number of completed pregnancies)

Нозологические формы	Регионы		
	РФ	СКФО	РД
Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период	5,8	3,7	3,45
Преэклампсия средней тяжести	1,7	2,0	1,8
Преэклампсия тяжелая	0,4	0,25	0,2
Эклампсия во время беременности	0,02	0,03	0,02
Угроза прерывания беременности	14,4	17,2	19,9
Угроза преждевременных родов	10,5	12,8	13,0
Резус-иммунизация и другие формы изоиммунизации	2,1	1,65	1,0
Патологические состояния плода	8,8	7,0	6,4

Среди экстрагенитальной патологии у беременных в РФ, СКФО и РД первые ранговые места занимали анемии, болезни мочеполовой и эндокринной систем. Доля беременных с анемиями в республике имела значительные колебания по годам и, начиная с 2017 г., стала превышать российский уровень. В 2022 году ее показатели существенно не отличались от 2013 года, но были статистически значимо выше, чем в РФ – 41,2% против 34,6% к числу закончивших беременность ($p < 0,05$). Болезни мочеполовой системы среди беременных РД наоборот были стабильно менее распространены чем в РФ, имели тенденцию к сокращению и к 2022 году их число значимо отличалось от российских показателей – 9,5% против 16,1% к числу закончивших беременность ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация имела место в отношении болезней эндокринной системы. В отличие от РФ данная патология среди беременных в республике значительно (в 1,8 раза) сократилась. В итоге к 2022 г. в РД она составила 3,7% к числу закончивших беременность, в РФ – 11,1% ($p < 0,05$).

Следует отметить небольшую по сравнению с РФ долю беременных в РД с сахарным диабетом (в 2022 году 0,4% против 10,45% к числу закончивших беременность, $p < 0,05$) и болезней системы кровообращения (в 2022 году 1,3% против 5,9% соответственно, $p < 0,05$). Частота венозных осложнений увеличивается во всех сравниваемых регионах, однако в республике данный показатели статистически значимо ниже – в 2022 году 5,4% против 6,7% в РФ ($p < 0,05$).

Доля нормальных родов в РД за весь период наблюдения была меньше, чем в РФ и СКФО, однако в отличие от последних имела статистически значимую тенденцию к росту (рис. 3).

При моделировании трендов коэффициент аппроксимации составил 0,53 против 0,1058 и 0,278 соответственно.

В 2022 г. удельный вес нормальных родов в республике составил 38,1%, что выше, чем в РФ ($p > 0,05$). В 2022 г. в большинстве случаев среди нарушения родовой деятельности имела место сла-

бость родовой деятельности: РФ – 61,4%, СКФО – 70,2% и в РД – 74,0% (статистически значимая разница с показателями РФ, $p < 0,05$). На втором месте находилась дискоординация родовой деятельности, на третьем – стремительные роды (рис. 4).

Анализ показал, что у рожениц в РФ, СКФО и РД в 2013-2022 г. преобладали нарушения родовой деятельности, затрудненные роды и роды, осложненные патологией пуповины. Реже отмечались преждевременная отслойка плаценты, кровотечение в последовом и послеродовом периоде.

Следует отметить, что частота нарушений родовой деятельности во всех сравниваемых регионах интенсивно снижалась. В РД до 2020 г. данный показатель был ниже российского уровня, к 2022 году существенно сократился и стал на уровне последнего – 68,6% к числу закончивших беременность. Затрудненные роды в республике по своей частоте до 2016 г. превышали показатели в РФ и СКФО. В результате значительного их сокращения (в 2,1 раза) к 2022 г. стали ниже таковых – 45,3% против 51,5% и 57,9% соответственно.

Роды, осложненные патологией пуповины, в РД регистрировались стабильно чаще, чем в РФ и СКФО. В 2022 г. они соответственно составили 51,7%, 46,2% и 41,8%. Менее распространенные нарушения как предлежание плаценты с кровотечением, преждевременная отслойка плаценты, кровотечение в последовом и послеродовом периоде в РФ, СКФО и Республике имели аналогичные уровни и тенденции в динамике.

Среди оперативных вмешательств наиболее частыми было кесарево сечение. Анализ показал неуклонный рост его использования в сроке 22 недель беременности и более в РФ, СКФО и Республике Дагестан, коэффициенты аппроксимации в которых соответственно составили 0,9317, 0,9516 и 0,8297 (рис. 5). Вместе с этим, следует отметить, что в республике эти показатели на 1000 родов стабильно были ниже, чем в РФ и СКФО, хотя различия не носили статистически значимый характер ($p > 0,05$).

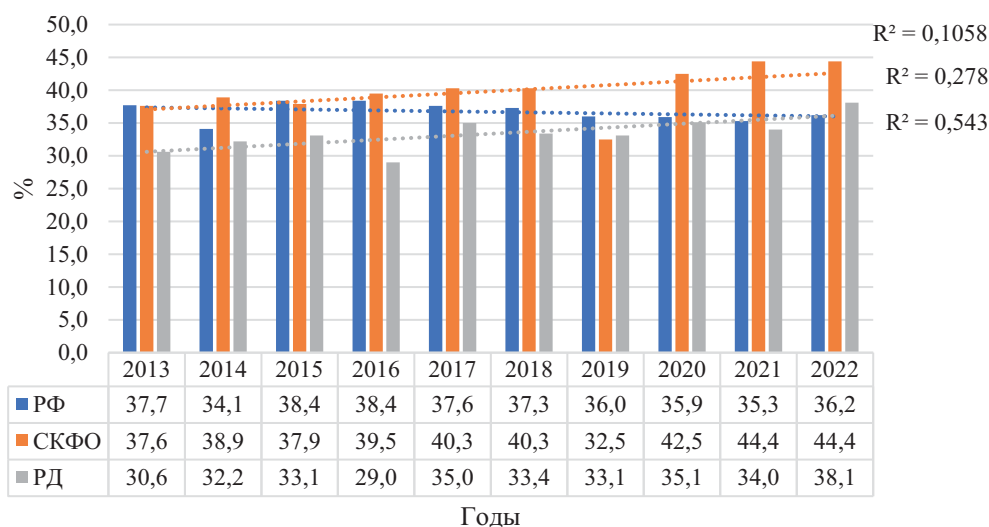


Рис. 3. Доля нормальных родов в РФ, СКФО и РД за 2013-2022 гг. (в %)

Fig. 3. Proportion of normal births in the Russian Federation, the North Caucasus Federal District, and the Republic of Dagestan in 2013-2022 (in %)

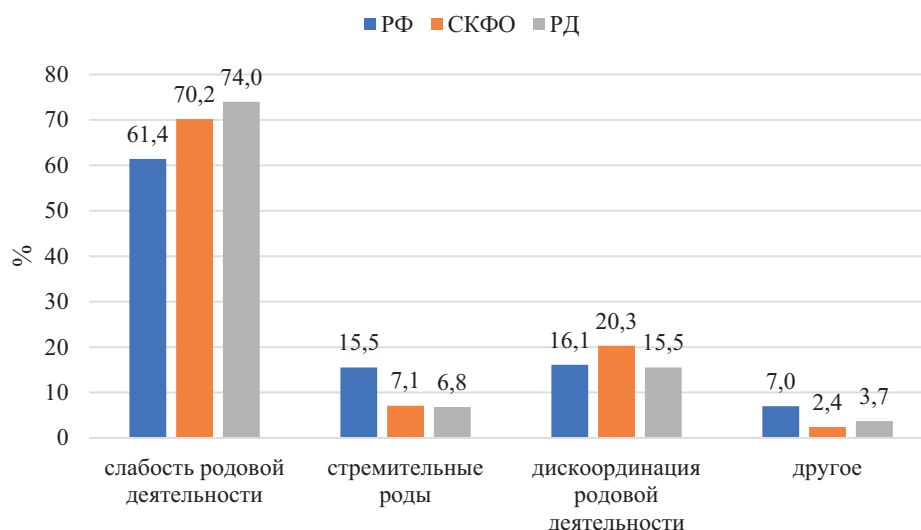


Рис. 4. Частота нарушений родовой деятельности в РФ, СКФО и Республике Дагестан в 2022 г. (на 100 родов)
 Fig. 4. Frequency of labor disorders in the Russian Federation, the North Caucasus Federal District, and the Republic of Dagestan in 2022 (per 100 births)

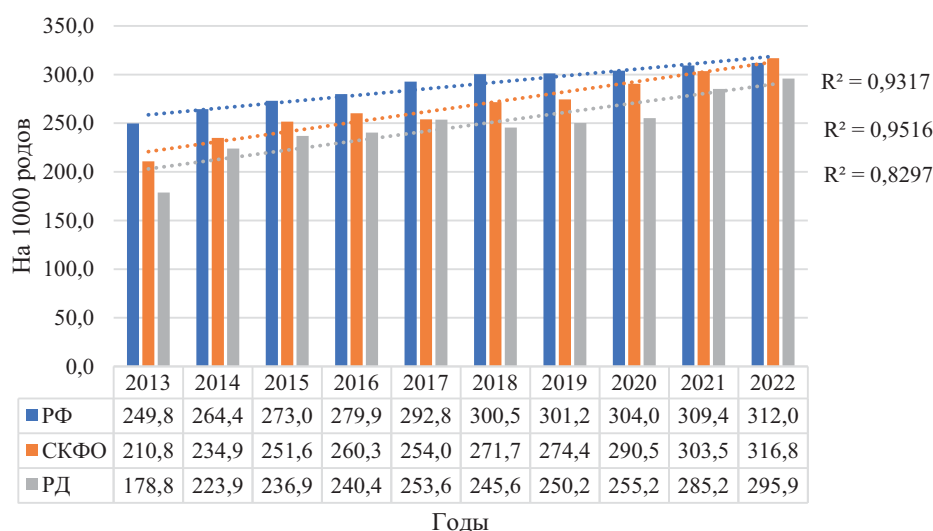


Рис. 5. Частота операций кесарева сечения при сроке 22 недели беременности и более в РФ, СКФО и Республике Дагестан за 2013-2022 гг. (на 1000 родов)
 Fig. 5. Frequency of cesarean sections at the 22nd week of gestation or later in the Russian Federation, North Caucasian Federal District, and the Republic of Dagestan in 2013-2022 (per 1,000 births).

Материнская смертность в Республике Дагестан имела значительные колебания по годам от 14,6 на 100 тыс. родившихся живыми в 2015 и 2018 гг. до отсутствия случаев в 2021 г., и чаще всего превышала показатели в РФ и СКФО (рис. 6). В 2022 г. уровень материнской смертности в республике сблизился с российскими и окружными – 11,7, 12,0 и 10,0 на 100 тыс. родившихся живыми соответственно.

При моделировании трендов во всех сравниваемых регионах отмечалось отсутствие определенной тенденции в динамике данных показателей, коэффициенты аппроксимации были небольшими – 0,172, 0,2952 и 0,243 соответственно.

Выводы.

При разработке комплекса мероприятий по профилактике репродуктивно-демографических потерь и материнской смертности в РД следует обратить

приоритетное внимание на снижение заболеваемости беременных, включая существовавшую у них ранее гипертензия, на предупреждение самопроизвольного ее прерывания, а также нарушений родовой деятельности. В РД, как и на других сравниваемых территориях, помимо нарушений родовой деятельности преобладают затрудненные роды и роды, осложненные патологией пуповины. Реже отмечаются преждевременная отслойка плаценты, кровотечение в послеродовом и послеродовом периоде. Важно отметить негативное влияние перечисленных факторов на развитие патологических состояний плода.

Среди экстрагенитальной патологии у беременных в РФ, СКФО и РД первые ранговые места занимали анемии, болезни мочеполовой и эндокринной систем. В настоящее время доля беременных с

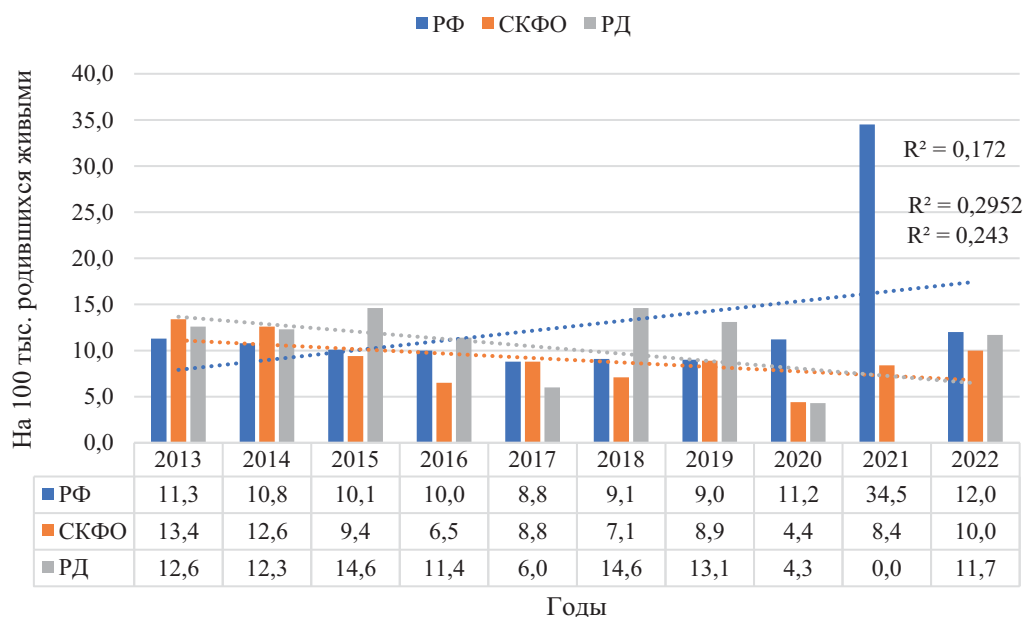


Рис. 6. Динамика материнской смертности в РФ, СКФО и Республике Дагестан за 2013-2022 гг. (на 100 тыс. родившихся живыми)
 Fig. 6. Maternal mortality dynamics in the Russian Federation, North Caucasian Federal District, and the Republic of Dagestan in 2013-2022 (per 100,000 live births)

анемиями в республике превышает российский уровень (41,2% против 34,6% к числу закончивших беременность). Болезни мочеполовой системы среди беременных женщин РД наоборот были стабильно менее распространены по сравнению с РФ и имели выраженную тенденцию к снижению. Аналогичная ситуация имела место в отношении болезней эндокринной системы.

Следует отметить небольшую по сравнению с РФ долю беременных в РД с сахарным диабетом (в 2022 г. 0,4% против 10,45% к числу закончивших беременность, $p < 0,05$) и болезней системы кровообращения (1,3% против 5,9% соответственно, $p < 0,05$). Частота венозных осложнений увеличивается во всех сравниваемых регионах, однако в республике данный показатель статистически значимо ниже и в 2022 г. был равен 5,4% против 6,7% в РФ ($p < 0,05$).

Таким образом, разработку и реализацию организационно-управленческих решений, направленных на повышение рождаемости и улучшение медико-демографической ситуации в республике в целом, необходимо осуществлять с учетом современных тенденций показателей заболеваемости беременных, рожениц и родильниц, а также репродуктивно-демографических потерь. При этом важно в полном объеме оказывать женщинам медицинскую помощь по восстановлению репродуктивного здоровья и проводить качественную прегравидарную подготовку.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Блинов Д.С., Грачева Т.С., Исламова М.Н., Чугунова Л.А. Проблемы репродуктивного здоровья женщин и способы повышения репродуктивного потенциала // Ogarëv–Online. – 2016. – № 15 (80). – С.10. [Blinov DS, Gracheva TS, Islamova MN, Chugunova LA. Problemy` reproductivnogo zdorov`ya zhenshhin i sposoby` pov`sheniya reproductivnogo potentsiala [Problems of women's reproductive health and ways to increase reproductive potential]. Ogaryov–Online [Ogaryev–Online]. 2016; 15 (80): 10 p. (In Russ.).]
2. Землянова Е.В. Потери потенциальных рождений в России из-за проблем, связанных со здоровьем // Социальные аспекты здоровья населения. – 2016. – Т. 48, № 2. – С.1–15. [Zemlyanova EV. Poteri potentsial`ny`x rozhdenij v Rossii iz–za problem, svyazanny`x so zdorov`em [Loss of potential births in Russia due to health-related problems]. Social`ny`e aspekty` zdorov`ya naseleniya. [Social aspects of population health]. 2016; 48 (2): 1–15 p. (In Russ.).] DOI: 10.21045/2071–5021–2016–48–2–4
3. Гатина Г.А. Медицинские аспекты оптимизации репродуктивного здоровья женщин Дагестана. – Махачкала: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство АЛЕФ", 2022. – 204 с. [Gatina GA. Medicinskie aspekty` optimizacii reproductivnogo zdorov`ya zhenshhin Dagestana [Medical aspects of optimizing the reproductive health of women in Dagestan]. Maxachkala: Obshhestvo s ogranichennoj otvetstvennost`yu "Izdatel'stvo ALEF" [Makhachkala: Limited Liability Company "ALEF

- Publishing House"]. 2022; 204 p. (In Russ.)). DOI: 10.33580/9785002121229
4. Салий М.Г., Ткаченко Л.В., Селина Е.Г., [и др.]. Репродуктивный потенциал современных молодых женщин // Астраханский медицинский журнал. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 66–71. [Salij MG, Tkachenko LV, Selina EG, et al. Reproductivny`j potencial sovremenny`x molody`x zhen-shhin [Reproductive potential of modern young women]. Astraxanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan Medical Journal]. 2022; 17 (3): 66–71 p. (In Russ.)). DOI: 10.48612/agmu/2022.17.3.66.71
 5. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Современные тенденции репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения женского населения в России // Материнство и детство. – 2017. – №1 (68). – С.10–14. [Gladkaya VS, Gricinskaya VL, Medvedeva NN. Sovremenny`e tendencii reproductivnogo zdorov`ya i reproductivnogo povedeniya zhenskogo naseleniya v Rossii [Modern trends in reproductive health and reproductive behavior of the female population in Russia]. Materinstvo i detstvo [Motherhood and Childhood]. 2017; 1 (68): 10–14 p. (In Russ.)).
 6. Архангельский В.Н., Богдан И.В., Калачикова О.Н., Чистякова Д.П. Особенности репродуктивного поведения жительниц Москвы // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 231–246. [Arxangel`skij VN, Bogdan IV, Kalachikova ON, Chistyakova DP. Osobennosti reproductivnogo povedeniya zhitel`nicz Moskvu` [Features of reproductive behavior of Moscow residents]. E`konomicheskie i social`ny`e peremeny`: fakty`, tendencii, prognoz [Economic and social changes: facts, trends, forecast]. 2023; 16 (3): 231–246 p. (In Russ.)). DOI: 10.15838/esc.2023.3.87.12
 7. Белкин С.К. Факторы, влияющие на репродуктивное здоровье женщин // Молодежь XXI века: образование, наука, инновации: Материалы XI Всероссийской студенческой научно–практической конференции с международным участием / Под редакцией А.С. Хомченко. Часть 2. – Новосибирск: Новосибирский государственный педагогический университет, 2023. – С.81–83. [Belkin SK. Faktory`, vliyayushhie na reproductivnoe zdorov`e zhenshhin [Factors influencing women's reproductive health]. Molodezh` XXI veka: obrazovanie, nauka, innovacii: Materialy` XI Vserossijskoj studencheskoj nauchno–prakticheskoy konferencii s mezhdunarodny`m uchastiem; pod redakciej AS Xomchenko, Chast` 2 [Youth of the XXI century: education, science, innovation: Materials of the XI All–Russian student scientific and practical conference with international participation; Edited by AS Khomchenko, Part 2]. Novosibirsk: Novosibirskij gosudarstvenny`j pedagogicheskij universitet [Novosibirsk: Novosibirsk State Pedagogical University]. 2023; 81–83. (In Russ.)).
 8. Ogundele OJ, Pavlova M, Groot W. Inequalities in reproductive health care use in five West–African countries: A decomposition analysis of the wealth–based gaps. Int J Equity Health. 2020; 19 (1): 44 p. DOI: 10.1186/s12939–020–01167–7
 9. Quenby S, Gallos ID, Dhillon–Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. Lancet. 2021; 397 (10285): 1658–1667. DOI: 10.1016/S0140–6736(21)00682–6
 10. Калачикова О.Н., Шабунова А.А. Репродуктивное поведение как фактор воспроизводства населения: тенденции и перспективы: монография. – Вологда: ИСЭРТ РАН, 2015. – 172 с. [Kalachikova ON, Shabunova AA. Reproductivnoe povedenie kak faktor vosproizvodstva naseleniya: tendencii i perspektivy`: monografiya [Reproductive behavior as a factor in population reproduction: trends and prospects: monograph.]. Vologda: ISERT RAN [Vologda: ISEDT RAS]. 2015; 172 p. (In Russ.)).
 11. Артюхина В.А., Нагайцев В.В., Шрайбер А.Н. Социологическая оценка основных факторов репродуктивного поведения современных российских женщин // Вестник НГУЭУ. – 2020. – № 3. – С.251–259. [Artyuxina VA, Nagajcev VV, Shrajber AN. Sociologicheskaya ocenka osnovny`x faktorov reproductivnogo povedeniya sovremenny`x rossijskix zhenshhin [Sociological assessment of the main factors of reproductive behavior of modern Russian women]. Vestnik NGUE`U [Bulletin of NSUEU]. 2020; 3: 251–259. (In Russ.)). DOI: 10.34020/2073–6495–2020–3–251–259
 12. Гатина Г.А. Характер реализации репродуктивной функции женщин села и города Республики Дагестан // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – № 10. – С. 183–188. [Gatina GA. Kharakter realizacii reproductivnoj funkcii zhenshhin sela i goroda Respubliki Dagestan [The nature of the implementation of the reproductive function of women in rural and urban areas of the Republic of Dagestan]. Sovremennaya nauka: aktual`ny`e problemy` teorii i praktiki; Seriya: Estestvenny`e i texnicheskie nauki [Modern science: current problems of theory and practice; Series: Natural and technical sciences]. 2022; 10: 183–188 p. (In Russ.)). DOI: 10.37882/2223–2966.2022.10.07

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В ГОРОДЕ БАКУ (РЕСПУБЛИКА АЗЕРБАЙДЖАН)

ГУЛИЕВА АЙГЮН ИСА ГЫЗЫ, ORCID ID: 0000-0002-7235-4444; ассистент кафедры Неврологии и клинической нейрофизиологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей имени Азиза Алиева, AZ1012, Азербайджанская Республика, Баку, ул. Музаффар Гасанова, 35. Тел: +994504092731. E-mail: 15.2012@mail.ru

Реферат. Введение. Рассеянный склероз – распространенное неврологическое заболевание, вызывающее воспаление и дегенерацию в центральной нервной системе. Распространенность рассеянного склероза имеет тенденцию к росту по всему миру, а заболеваемость варьирует от стабильности к увеличению. **Цель.** Определить распространенность и заболеваемость рассеянного склероза в городе Баку. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на основе Государственной программы. В общей сложности 535 больным за период 2013-2019 года был поставлен диагноз рассеянный склероз. Из них 70,1% больных женского и 29,9% мужского пола. Данные обработаны программным пакетом "Statistika for Windows 10" с использованием абсолютных и относительных показателей. **Результаты и их обсуждение.** Общая распространенность рассеянного склероза к 2019 году соответствовало 23,3 случаям на 100 000 населения. При этом показатель увеличивался как у женщин, так и у мужчин (от 12,7 до 32,5 у женщин и от 7,6 до 14,0 у мужчин, соответственно). Пациенты в возрастной группе от 20 до 40 лет преобладали над остальными. В группе младше 19 лет преобладали мужчины, а начиная с 20-ти лет – женщины. Распространенность рассеянного склероза среди жителей центральных районов города было выше, чем в прибрежных, их соотношение равнялось 1,4:1,0. Заболеваемость за период исследования оставалась относительно стабильным (2,1-2,9/100000), тогда как у женщин показатель увеличился с 2,7 до 3,7, а у мужчин уменьшился с 2,1 до 0,9. **Выводы.** Распространенность рассеянного склероза в городе Баку имела тенденцию роста, с определением города в зону среднего риска РС. Показатель преобладал среди женщин и у жителей центральных районов города. Заболеваемость оставалась стабильной за счет роста показателя среди женщин с параллельным снижением среди мужчин. Заболеваемость по РС преобладала в возрастном интервале от 20 до 40 лет.

Ключевые слова: рассеянный склероз, распространенность, заболеваемость.

Для ссылки: Гулиева А.И. Распространенность и заболеваемость рассеянного склероза в городе Баку (Республика Азербайджан) // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.22–28. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).22-28

PREVALENCE AND INCIDENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS IN THE CITY OF BAKU (REPUBLIC OF AZERBAIJAN)

GULIYEVA AYGUN I., ORCID ID: 0000-0002-7235-4444; Assistant Professor at the Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan, AZ1012, Azerbaijan Republic, Baku, Muzaffar Hasanov str 35. Mob.: +994504092731. E-mail: 15.2012@mail.ru

Abstract. Introduction. Multiple sclerosis is a common neurological disease that causes inflammation and degeneration in the central nervous system. Globally, there is a growing trend in the prevalence of multiple sclerosis, with various incidences ranging from stable to increasing. **Aim.** To determine the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the city of Baku. **Materials and Methods.** The study was conducted based on the State program. A total of 535 patients were diagnosed with multiple sclerosis between 2013 and 2019. Of these, 70.1% were female and 29.9% were male. The data was processed by the Statistika for Windows 10 software package using absolute and relative indicators. **Results and Discussion.** The overall prevalence of multiple sclerosis was 23.3 cases per 100,000 population by 2019. At the same time, the indicator increased in both women and men (from 12.7 to 32.5 in women and from 7.6 to 14.0 in men, respectively). Patients in the age group from 20 to 40 years prevailed over the rest. In the group under 19 years of age, men predominated, and starting from 20 years of age, women predominated. The prevalence of multiple sclerosis among residents of the central areas of the city was higher than in coastal areas, their ratio was 1.4:1.0. The incidence rate remained relatively stable over the study period (2.1–2.9/100,000), while the rate increased from 2.7 to 3.7 in women and decreased from 2.1 to 0.9 in men. **Conclusions.** The prevalence of multiple sclerosis in the city of Baku showed an increasing trend, with the city being classified as a medium-risk zone for MS. The indicator prevailed among women and residents of the central regions of the city. The incidence remained stable due to an increase in the rate among women with a parallel decrease among men. The incidence of MS prevailed in the age range from 20 to 40 years.

Keywords: multiple sclerosis, prevalence, incidence.

For reference: Guliyeva AI. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in the city of Baku (Republic of Azerbaijan). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 22-28. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).22-28.

Введение. Рассеянный склероз (РС) – один из наиболее распространенных неврологических заболеваний характеризующийся воспалительным демиелинизирующим и нейродегенеративными процессами в центральной нервной системе (ЦНС) [1]. По оценкам исследований, число людей с РС на-

чиная с 2013 года увеличилось на 30% и достигла к 2020 году 2,8 миллионов [2]. Заболевание поражает в основном трудоспособное молодое население в возрасте от 20 до 40 лет, приводя к последующей неизбежной инвалидности, и тем самым создает проблемы не только в медицинской, но и в соци-

ально-экономической сфере страны, на решение которой привлекаются немалые экономические ресурсы [2,3,4]. При этом надо отметить, что распространенность РС существенно различается в зависимости от пола [5,6]. Многие исследования, проводимые с конца 20-го века, отмечают рост распространенности РС, и связывают это с увеличением частоты заболевания именно у женщин, в то время как рост среди мужчин незначителен или вовсе не происходит [2,5].

Эпидемиология РС была и есть предметом многих исследований [5]. Распределение и частота заболевания оценивается по показателям распространенности и заболеваемости. Эти меры обеспечивают необходимую информацию для планирования медицинского обслуживания и могут использоваться для мониторинга или выявления пространственных, временных и демографических различий в распределении заболеваний. Сравнение заболеваемости и распространенности в различных популяциях позволяет оценить относительный вклад генетических и экологических факторов в этиологию РС [3,7].

Цель исследования. Изучение распространенности и заболеваемости РС среди жителей города Баку.

Материалы и методы. С 2013 года по настоящее время в Азербайджане функционирует «Государственная программа по лечению, профилактике и мерам борьбы с рассеянным склерозом», утвержденная Президентом Азербайджанской Республики от 13 ноября 2012 года (№2542). На основе этой Государственной Программы [8] выполнена научно-исследовательская работа на базе кафедры неврологии и клинической нейрофизиологии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им. А.Алиева в неврологических отделениях Республиканской Клинической больницы (РКБ) имени академика М. М. Миргасымова [9].

Материалом ретроспективного и проспективного научного исследования стали жители города Баку с подтвержденным диагнозом РС. Поступление больных с РС в РКБ, организовывался по направлению частных и государственных медицинских учреждений Республики на основании указаний Министерства Здравоохранения, а в редких случаях – по собственным обращениям пациентов. В исследование были включены пациенты с клинически достоверным диагнозом РС в соответствии с критериями МакДональда (модификация 2010 года) [10]. Для всех больных, обратившихся в неврологический центр, с целью систематизации полученных данных были составлены специальные регистрационные бланки, включающие полную информацию о пациенте. Неврологический осмотр проводился как при первичном обращении пациентов в центр, так и во всех последующих случаях обострения. Кроме стандартного неврологического обследования использовалась специальная расширенная шкала оценки степени инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale), предназначенная сугубо для обследования больных с РС [11].

Радиологическое обследование выполнялось согласно протоколу обследования РС больных в соответствующих режимах магнитно-резонансной томографии [12].

Изучение состояния проводимости зрительных путей основывалось на результатах зрительных вызванных потенциалов (ЗВП). При необходимости, для подтверждения диагноза РС, с целью определения олигоклональных антител проводилась люмбальная пункция [13].

Исследование охватило периоды с 2013 до 2020 годы. Жителями города Баку считались коренные граждане, родившиеся и проживающие в этом городе, а также некоренные, жители Азербайджана, родившиеся в других районах Республики, но переехавшие в столицу до 15-ти летнего возраста [14,15]. За период исследования, в неврологическом центре 535 жителям города Баку был впервые диагностирован или подтвержден диагноз РС. Из них 375 (70,1%) больных женского и 160 (29,9%) мужского пола.

Данные всех пациентов были включены в электронную базу и расчеты проводились с помощью программного пакета “Statistica for Windows 10”. Абсолютные показатели (численность населения: по годам, по районам города Баку, по полу, количество умерших) были взяты из данных Государственного Комитета Статистики Азербайджанской Республики. Из относительных показателей использовали интенсивный показатель для расчета распространенности и заболеваемости и показатель наглядности [16]. Для описания количественных данных использовали среднее арифметическое (M), стандартную ошибку среднего (m) и доверительный интервал (ДИ).

Результаты. Изучение распространенности РС среди жителей города Баку за 7 лет исследования выявило, что имеется тенденция к росту этого показателя. Так, если в 2013 году показатель распространенности соответствовал 10,2 (ДИ: 8,84-11,56) на 100 тыс. населения, то к 2020 году он равнялся 23,3 (ДИ: 21,3-25,3) (табл. 1).

Анализируя распространенность по полу, выявлена такая же картина, что и в общей группе. Так, показатель распространенности РС как у женщин, так и у мужчин имеет тенденцию к росту, хотя, степень роста у женщин оказалось более выраженной (Рис. 1).

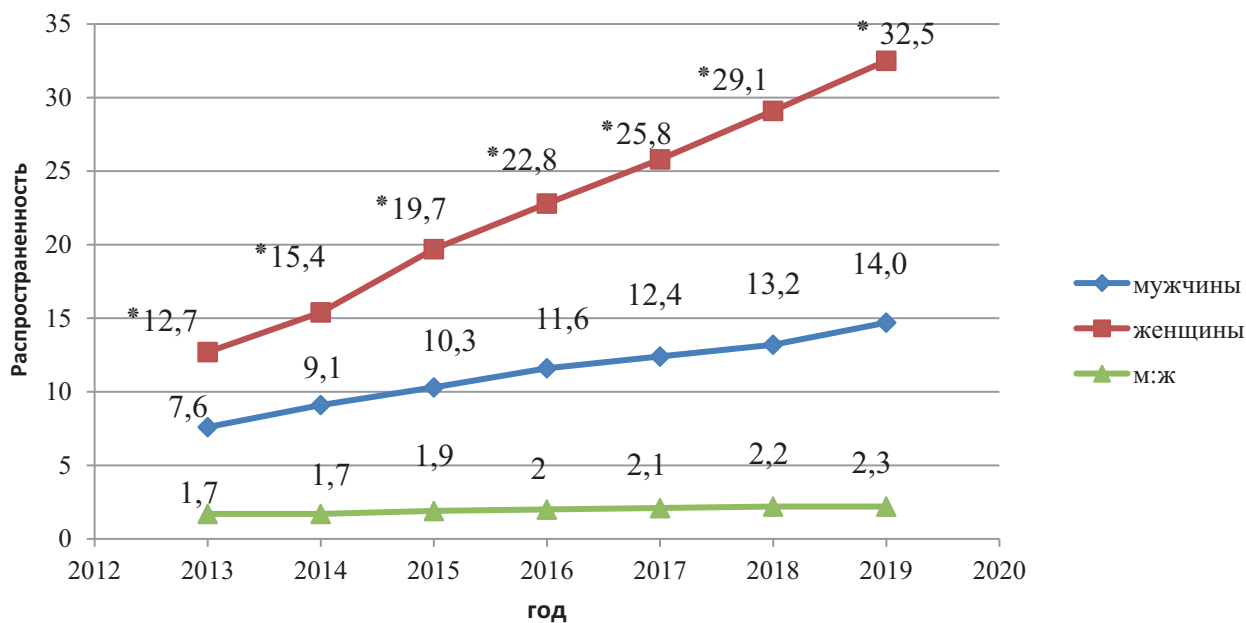
Таблица 1

Распространенность рассеянного склероза в городе Баку (2013-2019 гг.)

Table 1

Prevalence of multiple sclerosis in the city of Baku (2013-2019)

Год	Количество больных	Численность населения	Распространенность РС на 100 000 населения (ДИ)
2013	222	2181854	10,2 (8,84-11,56)
2014	271	2204230	12,3 (10,82-13,78)
2015	335	2225838	15,1 (13,46-16,74)
2016	386	2245790	17,2 (15,46-18,94)
2017	433	2262560	19,1 (17,28-20,92)
2018	483	2277500	21,2 (19,28-23,12)
2019	535	2293047	23,3 (21,3-25,3)



* - статистически значимое различие ($p < 0,05$) между женщинами и мужчинами
 Рисунок 1. Распространенность рассеянного склероза в городе Баку, среди женщин и мужчин, и их соотношение.
 Figure 1. Prevalence of multiple sclerosis among women and men in the city of Baku, and their ratio.



Рисунок 2. Динамика коэффициента распространенности РС по полу (показатель наглядности, %) за 2013-2019 гг.
 Figure 2. Changes in the MS prevalence rate by gender (visibility indicator, %) for 2013-2019.

Если у женщин распространенность РС увеличилась с 12,7 (ДИ:10,5-14,9) до 32,5 (ДИ: 29,2-35,8), то у мужчин – с 7,6 (ДИ:6,0-9,2) до 14,0 (ДИ: 11,8-16,2) на 100 000 населения. Такая особенность различия по полу лучше проявляется в соотношении женщин к мужчинам. В 2013 году соотношение женщина:мужчина соответствовало 1,7:1,0, а в 2019 году увеличилась до 2,3:1,0.

Для более ясной иллюстрации степени изменения распространенности РС во временном континууме (2013-2019 гг.) среди женского и мужского контингента населения мы использовали показатель наглядности (Рис.2). Было выявлено, что показатель наглядности (за исходную величину взята распространенность за 2019 год – 100%) в обоих случаях

увеличивается, с той лишь разницей, что у женщин увеличение происходит приблизительно в три раза, а у мужчин лишь в два. Так, показатель наглядности у женщин в 2013 году соответствовал 39,1%, что на 60,9 % (или в 2,6 раза) меньше, а у мужчин был 54,3%, что на 45,7% (или в 1,8 раза) меньше, чем в 2019 году.

В связи с тем, что РС – это заболевание молодого возраста, мы проанализировали распространенность заболевания в разных возрастных группах. Данные показали, что пациенты в возрастных группах от 20 до 50 лет преобладают над остальными.

Продолжая изучать возрастную категорию в половом аспекте, выявлено, что за 2019 год в группе младше 19 лет соотношение между женщинами и

мужчинами соответствует 0,9:1,0, но начиная с 20-ти летнего возраста и выше, в соотношении полов женщины преобладают (от 1,9:1,0 до 2,9:1,0).

Город Баку имеет 12 административных районов. Анализируя результаты распространенности в этих районах, мы разделили их на две группы по расположению к берегу Каспийского моря. В группу прибрежных (ПР) вошли те районы, которые находились непосредственно вблизи с берегом моря и в группы центральные (ЦР) – районы, находящиеся вдали (в центре города). В каждую группу вошло по шесть районов. Исходная идея в этом анализе было то, что центральные и прибрежные районы различаются друг от друга по степени загрязненности окружающей среды. В тех районах города Баку, которые расположены непосредственно у берега Каспийского моря, где по данным метеослужбы, в связи с открытостью местности и частыми ветрами, загрязнение атмосферного воздуха как правило ниже, чем в районах, расположенных в центре города, которые характеризуются насыщенностью высотных строений и большим количеством транспортных средств и промышленных объектов, загрязняющих атмосферный воздух. Изучение распространенности в ЦР и ПР, выявило рост этого показателя в обеих группах в исследуемых годах. При этом, распространенность была статистически значимо выше по всем годам в ЦР группе больных, что можно наблюдать в соотношении ЦР:ПР, которая держится на уровне 1,4:1 (Рис. 3).

Изучение распространенность среди женщин и мужчин в этих двух группах, как и следовало ожидать, была выше среди больных женского пола как в ЦР, так и в ПР (с соотношением женщина:мужчина в 2019 году 2,3:1 и 2,4:1, соответственно). Причем у женщин распространенность повышалась статистически значимо из года в год как в ЦР (от 14,6 до 36,2), так и в ПР (от 9,9 до 27,1), и соотношение в 2019 году соответствовало 1,3:1. У мужчин этой

статистической значимой разницы между районами можно было наблюдать лишь в 2016 и 2019 годах, при соотношении в 2019 году равной 1,4 : 1.

Одним из следующих важнейших эпидемиологических показателей является заболеваемость. Выявлено, что заболеваемость РС в городе Баку за период исследования оставался в пределах 2,1-2,9 случая на 100 000 населения, при средней ежегодной заболеваемости по РС за 7 лет равной 2,4 случая (табл. 2).

Примечательная тенденция была обнаружена при изучении заболеваемости среди женского и мужского полов. Так было выявлено, что заболеваемость у женщин, в изучаемых годах увеличивалась от 2,7 до 3,7 (в 2015 году даже до 4,6), в то время как у мужчин было выявлено снижение этого показателя от 2,1 до 0,9 случая на 100 000 населения (табл. 3). И этот процесс находит свое подтверждение в соотношении заболеваемости женщин к мужчинам. Так, в таблице 3, можно увидеть что если в 2013 году

Таблица 2
Заболеваемость по рассеянному склерозу в городе Баку (2013-2019 гг.)

Table 2
The incidence of multiple sclerosis in the city of Baku (2013-2019)

Год	Количество больных	Численность населения	Заболеваемость РС на 100 000 населения (ДИ)
2013	53	2181854	2,4 (1,8-3,0)
2014	49	2204230	2,2 (1,6-2,8)
2015	65	2225838	2,9 (2,1-3,7)
2016	55	2245790	2,4 (1,8-3,0)
2017	48	2262560	2,1 (1,5-2,7)
2018	50	2277500	2,2 (1,6-2,8)
2019	53	2293047	2,3 (1,7-2,9)
Средняя ежегодная заболеваемость за 7 лет			2,4 (1,8-3,0)



* – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между центральными и прибрежными районами г.Баку
Рисунок 3. Распространенность РС в прибрежных и центральных районах и их соотношение (2013-2019 гг.).
Figure 3. The prevalence of multiple sclerosis in coastal and central districts and their ratio (2013-2019).

Заболееваемость по рассеянному склерозу за 2013-2019 годы среди женщин и мужчин

Table 3

Incidence of multiple sclerosis among women and men for 2013-2019

Год	Число населения		Число заболевших		Заболееваемость РС на 100 000 населения (ДИ)		Соотношение ж: м
	ж	м	ж	м	женщин	мужчин	
2013	1099383	1082471	30	23	2,7 (1,7-3,7)	2,1 (1,3-2,9)	1,3:1
2014	1109778	1094452	31	18	2,8* (1,8-3,8)	1,6 (0,8-1,6)	1,8:1
2015	1120036	1105802	51	14	4,6* (3,4-5,8)	1,3 (0,7-1,9)	3,5:1
2016	1129595	1116195	39	16	3,5* (2,3-4,7)	1,4 (0,6-2,2)	2,5:1
2017	1137650	1124910	38	10	3,3* (2,3-4,3)	0,9 (0,3-1,5)	3,7:1
2018	1144825	1132675	39	11	3,4* (2,4-4,4)	1,0 (0,4-1,6)	3,4:1
2019	1152221	1140826	43	10	3,7* (2,5-4,9)	0,9 (0,3-1,5)	4,1:1

* - статистически значимое различие ($p < 0,05$) между женщинами (ж) и мужчинами (м)

соотношение заболееваемости женщина:мужчина была равна 1,3:1, то уже к 2019 году эта цифра повышается до 4,1:1.

Наибольшая представленность показателя заболееваемости в 2019 году по возрастным категориям, была выявлена в группе 20-29 лет (5,5 (ДИ:2,9-8,1)) и в 30-39 лет (4,4 (ДИ:2,4-4,4)). Притом, что прева-лирование заболееваемости в этих двух возрастных группах была именно за счет женщин

Проанализировав показатель заболееваемости в группах ЦР и ПР, мы не обнаружили значимого статистического различия между ними (за исключением в 2016 года). Соотношение заболееваемости ЦР:ПР варьировал в пределах от 1,1:1 до 1,4:1.

Обсуждение. Распространенность и заболееваемость являются важнейшими эпидемиологическими показателями, позволяющие дать полное и объективное представление о состоянии здоровья населения и эффективности работы учреждений здравоохранения. Исследования, проведенные за последние десятилетия, посвященные эпидемиологическим показателям РС выявили неуклонный рост распространенности и устойчивые результаты по заболееваемости по всему миру. Предложенные в 1993 году Д.Ф.Куртцке и соавторами количественные границы трех зон показателей распространенности РС, в связи с увеличением количества больных во всем мире были изменены: зона высокого риска – более 50 случаев, зона среднего риска – от 10 до 50 случаев, зона низкого риска – менее 10 случаев на 100000 населения [17]. В связи с отсутствием полноценных эпидемиологических исследований, посвященных распространенности и заболееваемости РС за последние годы в Азербайджане, нами были изучены эти показатели среди жителей города Баку (столица Азербайджанской Республики). За

период с 2013 по 2019 годы в городе Баку было зафиксировано 535 больных с РС, из них 70,1% больных женского и 29,9% мужского пола. Выявлена тенденция роста распространенности за 7 лет исследования, от 10,2 в 2013 году до 23,3 на 100 000 населения до 2020 года, что позволяет отнести город Баку по распространенности РС к зоне среднего риска заболевания [17]. Анализ данных по распространенности РС непосредственно в близлежащих регионах нашей Республики, а также по миру, выявил факты, соответствующие нашим результатам. Так, по результатам исследований, проведенных в восточном Азербайджане (Северо-Запад Ирана), территориально и этнически близкому к нашей Республике региону, распространенность составила 27,7 случаев на 100 000 населения, а глобальная распространенность РС по миру составило 35,9 на 100 000 населения и это в два раза больше, чем в 2013 году [2].

При анализе распространенности по полу, обнаружены идентичные результаты: рост показателя среди женского пола от 12,7 до 32,5 на 100 000 населения, причем увеличение по показателю наглядности происходил, приблизительно в три раза, а среди мужского пола рост показателя распространенности от 7,6 до 14,0, что соответствовало увеличению в показатели наглядности, приблизительно в два раза. Изучение распространенности по возрастным категориям показали, что пациенты в возрастных группах от 20 до 50 лет прева-лируют над остальными. Увеличение распространенности заболевания за счет женского пола, так и преобладание больных в возрастной группе от 20 до 40 лет, регистрируется во многих других исследованиях [2,18,19,20].

Роль вредоносных факторов окружающей среды в возникновении РС доказана во многих исследова-

ниях [21]. Нами проанализирована распространенность РС среди жителей города Баку, проживающих в прибрежных и центральных районах, кардинально различающихся друг от друга по степени загрязненности. Выявлено, что среди жителей центральных районов города, характеризующихся более интенсивной загрязненностью (по данным метеослужбы) по сравнению с прибрежными районами, распространенность РС в 1,4 раза выше ($p < 0,05$).

Показатель заболеваемости, дающий наилучшую оценку изменений риска РС [2,3,22] был относительно стабильным или незначительно увеличивался по результатам многих проведенных исследований в мире [5,22,23]. Анализы нашего исследования по заболеваемости РС находились в пределах 2,1-2,9 случая на 100000 населения, что соответствовало результатам большинства исследований. Немаловажным фактом является то, что несмотря на относительно стабильные результаты по заболеваемости за 2013-2019 года, этот показатель у женщин увеличивался, в то время как у мужчин имел тенденцию к снижению, что более наглядно можно было увидеть в соотношении женщина:мужчина, который увеличился от 1,3:1 к 4,1:1.

Заключение.

1. Изучение распространенности РС в городе Баку за семилетний период исследования, выявило тенденцию к росту этого показателя, с определением города Баку в зону среднего риска развития РС.

2. Показатель распространенности РС преобладал среди женского пола, в возрастной группе 30-39 лет и у жителей, проживающих в центральных районах города Баку.

3. При изучении заболеваемости по РС в городе Баку, за семилетний период исследования, были выявлены стабильные результаты на уровне 2,1-2,9 на 100 000 населения, при этом имел место рост заболеваемости среди женщин с параллельным снижением среди мужчин.

6. Показатель заболеваемости по РС превалировала в возрастном интервале от 20 до 40 лет.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения диссертационного исследования по теме: «Эпидемиологические и клинические особенности рассеянного склероза в городе Баку», утвержденной 25 января 2019 года заседанием № 1 Ученого Совета Терапевтического и Медико-профилактического факультетов Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей имени А.Алиева. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор принимал участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akhtar S, Al-Hashel JY, Alroughani R. Impact of the first Gulf war on multiple sclerosis risk in Kuwait: a quasi-experimental study. *BMC Neurol.* 2023; 23 (1): 259. DOI: 10.1186/s12883-023-03295-3
2. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020; 26 (14): 1816–1821. DOI: 10.1177/1352458520970841
3. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* 2013; 13: 128. DOI: 10.1186/1471-2377-13-128
4. Branco M, Alves I, Martins da Silva A, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in the entre Douro e Vouga region of northern Portugal: a multisource population-based study. *BMC Neurol.* 2020; 20:195. DOI: 10.1186/s12883-020-01755-8
5. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (3): 269–285. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5
6. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology.* 2008; 71 (2): 129–135. DOI: 10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34
7. Poser CM, Brinar VV. The accuracy of prevalence rates of multiple sclerosis: A critical review. *Neuroepidemiology.* 2007;29(3-4):150-155. DOI: 10.1159/000111576
8. President of the Republic of Azerbaijan İlham Aliyev. On the approval of the 'State Program on the treatment, prevention and measures to combat multiple sclerosis'. №2542 13 November 2012 [Internet]. sehiyye.gov.az. Ministry of Health Republic of Azerbaijan; 2012 [cited 2024 Feb 25]. Available from: <https://sehiyye.gov.az/en/huquqi-senedler/ferman-ve-serencamlar/>
9. Guliyeva A. Age and gender characteristics of patients with multiple sclerosis. *Az Med Jour.* 2023; 3: 108-113. DOI: 10.34921/amj.2023.3.018
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69 (2): 292-302. DOI: 10.1002/ana.22366
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33 (11): 1444-1452. DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444
12. Lövblad K-O, Anzalone N, Dörfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, Lee S-K, Filippi M. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31 (6): 983-989. DOI: 10.3174/ajnr.A1906
13. Какие методы диагностики РС самые достоверные [Internet]. Available from: <https://ms-lectures.ru/metody-diagnostiki> [Kakie metody diagnostiki RS samye dostovernye [What are the most reliable methods for diagnosing MS] [Internet]. (In Russ.)] Available from: <https://ms-lectures.ru/metody-diagnostiki>
14. Dean G, Elian M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63 (5): 565-568. DOI: 10.1136/jnnp.63.5.565
15. Balbuena LD, Middleton RM, Tuite-Dalton K, et al. Sunshine, sea, and season of birth: MS incidence in Wales. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155181. DOI: 10.1371/journal.pone.0155181

16. Медик В.А., Лисицин В.И., Токмачев М.С. Общественное здоровье и здравоохранение: руководство к практическим занятиям: учебное пособие для медицинских вузов: [по специальностям 0601201 'Лечебное дело', 060103 'Педиатрия', 060105 'Стоматология'] [Internet]. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012 [cited 2024 Feb 25]. [Medik VA, Lisicin VI, Tokmachev MS. Obshhestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie: rukovodstvo k prakticheskim zanjatijam: uchebnoe posobie dlja medicinskih vuzov : [po special'nostjam 0601201 'Lechebnoe delo', 060103 'Pediatrija', 060105 'Stomatologija']][Public health and healthcare: a guide to practical exercises: a textbook for medical universities: [for specialties 0601201 'General Medicine', 060103 'Pediatrics', 060105 'Dentistry'] [Internet]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2012 [cited 2024 Feb 25]. (In Russ.)] Available from: <https://books.google.az/books?id=OG-7WzTE-6sC>
17. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания // Москва: Миклош, 2004. – 540 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Bojko AN Rassejannyj skleroz i drugie demielinizirujushhie zabojevanija [Multiple sclerosis and other demyelinating diseases]. Moskva: Miklosh [Moscow: Miklosh]. 2004; 540 p. (In Russ.)]
18. Türk Börü Ü, Duman A, Kulualp AŞ, et al. Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey. *Medicine Balt.* 2018; 97 (42): e12856. DOI: 10.1097/MD.00000000000012856
19. Hashemilar M, Ouskui DS, Farhudi M, et al. Multiple sclerosis in East Azerbaijan, North West Iran. *Neurol Asia.* 2011; 16 (2): 127-131.
20. Correa-Díaz EP, Ortiz MA. Prevalence of multiple sclerosis in Cuenca, Ecuador. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019; 5 (4): 2055217319884952. DOI: 10.1177/2055217319884952
21. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology.* 2012; 78 (22): 1728-1735. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825830a9
22. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014; 83 (11): 1022–1024. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000768
23. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, et al. The prevalence of MS in the United States. *Neurology.* 2019; 92 (10): e1029–e1040. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007035

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СВИЩАМИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

КАРПУХИН ОЛЕГ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7479-4945, Scopus Author ID 57218195015, Researcher ID J-6767-2013; докт. мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Заслуженный врач РТ. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; куратор отделения колопроктологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, 420064, Республика Татарстан, г. Казань, Оренбургский тракт, 138. E-mail: oleg_karpukhin@mail.ru

ШАКИРОВ РАИС РАФИСОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8344-2696, Researcher ID IXW-5083-2023, Scopus Author ID 57836387500; ассистент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; врач колопроктолог отделения колопроктологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, 420064, Республика Татарстан, г. Казань, Оренбургский тракт, 138. E-mail: raikazan2@mail.ru

ПАНКРАТОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7498-2412, Researcher ID IXW-5003-2023, Scopus Author ID 57462993200; ассистент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; врач хирург отделения хирургии №1 ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, 420064, Республика Татарстан, г. Казань, Оренбургский тракт, 138. E-mail: iuliiaps@gmail.com

ЗИГАНШИН МАРАТ ИСМАГИЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5184-2975; заведующий отделением колопроктологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, Заслуженный врач РТ. 420064, Республика Татарстан, г. Казань, Оренбургский тракт, 138. E-mail: zigamarat@yandex.ru

ШАКУРОВ АЙДАР ФАРИТОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6617-8619; канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; врач - колопроктолог отделения колопроктологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ. E-mail: aydarsha@gmail.com

Реферат. Введение. В XXI веке отмечен повсеместный рост заболеваемости дивертикулярной болезнью более чем в 10 раз с ростом частоты её осложнений в диапазоне от 5 до 25%. Согласно литературным данным, частота формирования свищей ободочной кишки составляет 5–30%, притом больше половины наблюдений приходится на колоректальные свищи. Вопрос о хирургической тактике при гнойно-воспалительных осложнениях дивертикулярной болезни далек от разрешения. Несмотря на то, что дивертикулярная болезнь представляет собой доброкачественную патологию, воспалительный процесс нередко создает серьезные технические сложности в ходе вмешательства в связи с нарушением на фоне воспалительного процесса анатомических взаимоотношений кишки с окружающими органами, а сами операции носят комбинированный характер с высоким риском инфицирования. **Цель исследования.** Анализ результатов лечения пациентов со свищами ободочной кишки дивертикулярного происхождения в условиях специализированного отделения многопрофильного стационара. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование результатов лечения 347 пациентов с осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки, находившихся на лечении в клинике за период с 2013 по 2022 гг. Со свищами дивертикулярного происхождения в исследование вошли 17 пациентов, из них 14 (82,4%) – с внутренними (кишечно-мочепузырными – 13, кишечечно-влагалищными – 1) и 3 (17,6%) – с наружными свищами. **Результаты и их обсуждение.** Лечебно-диагностический алгоритм при свищах дивертикулярного происхождения требовал широкого арсенала диагностических методов и мультидисциплинарного подхода. Хирургическое вмешательство остается единственным вариантом коррекции данной патологии. Объем операции зависел от выраженности воспалительного процесса в кишке, распространения его на окружающие органы, а также наибольшего скопления дивертикулов. В группе пациентов с кишечечно-мочепузырными свищами объем резекции не ограничивался только резекцией участка ободочной кишки. В 9 (52,9%) наблюдениях он был расширен за счет передней резекции прямой кишки из-за перехода воспаления на её верхнеампулярный отдел. Мы являемся сторонниками одноэтапного хирургического вмешательства с наложением первичного анастомоза у пациентов со свищами дивертикулярного происхождения. Предпочтение при этом отдаем инвагинационному анастомозу Сигала-Рамазанова, который позволяет избежать несостоятельности за счет формирования муфты, укрывающей дивертикулу вблизи зоны анастомоза. В работе выделены вероятные предикторы осложненного течения дивертикулярной болезни с формированием свищей. **Выводы.** Выбор оптимального варианта лечения пациентов с осложнениями дивертикулярной болезни является сложной проблемой, оперировать их лучше в колопроктологических отделениях многопрофильных стационаров с налаженным взаимодействием между членами мультидисциплинарной команды.

Ключевые слова: осложнения дивертикулярной болезни, кишечечно-мочепузырные свищи, мультидисциплинарный подход, хирургическое лечение.

Для ссылки: Карпухин О.Ю., Шакиров Р.Р., Панкратова Ю.С., [др.]. Опыт лечения пациентов со свищами ободочной кишки дивертикулярного происхождения // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.29–35. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).29-35.

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIVERTICULAR COLON FISTULAS

KARPUKHIN OLEG Yu., ORCID ID: 0000-0002-7479-4945, Scopus Author ID 57218195015, Researcher ID J-6767-2013; Dr. sc. med., Professor at the Department of Surgical Diseases, Kazan State Medical University, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan. 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; Advis Curator at the Department of Coloproctology, Republican Clinical Hospital, 138 Orenburgsky Trakt, 420064 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia. E-mail: oleg_karpukhin@mail.ru

SHAKIROV RAIS R., ORCID ID: 0000-0001-8344-2696, Researcher ID IXW-5083-2023, Scopus Author ID 57836387500; Assistant Professor at the Department of Surgical Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; physician at the Department of Coloproctology, Republican Clinical Hospital, 138 Orenburgsky Trakt, 420064 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia. E-mail: raikazan2@mail.ru

PANKRATOVA YULIA S., ORCID ID: 0000-0001-7498-2412, Researcher ID IXW-5003-2023, Scopus Author ID 57462993200; Assistant Professor at the Department of Surgical Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; physician at the Surgery Department No. 1, Republican Clinical Hospital, 138 Orenburgsky Trakt, 420064 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia. E-mail: iuliiaps@gmail.com

ZIGANSHIN MARAT I., ORCID ID: 0000-0002-5184-2975; Head of the Department of Coloproctology, Republican Clinical Hospital, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan. 138 Orenburgsky Trakt, 420064 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia. E-mail: zigamarat@yandex.ru

SHAKUROV AIDAR F., ORCID ID: 0000-0001-6617-8619; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Surgical Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; physician at the Department of Coloproctology, Republican Clinical Hospital, 138 Orenburgsky Trakt, 420064 Kazan, Republic of Tatarstan, Russia. E-mail: aydarsha@gmail.com

Abstract. Introduction. In the 21st century, a massive increase was noted in the incidence of diverticular disease (DD) by more than 10 times with an increase in the frequency of its complications ranging from 5 to 25%. According to the literature, the colon fistulation frequency is 5-30%, over a half of such formations being colovesical fistulas. The problem of surgical approaches to the purulent-inflammatory complications of DD is far from being resolved. Despite the fact that diverticular disease is a benign pathology, inflammatory process often creates serious technical difficulties in surgery due to the violation of the anatomical relationship of the intestine with the surrounding organs, while surgeries often affect several organs with a high infection risk. **Aim.** Analysis of the results of the treatment of patients with diverticular colon fistulas in a specialized department of a multidisciplinary hospital. **Materials and Methods.** Treatment outcomes were analyzed retrospectively in 347 patients with diverticular colon disease complications for the period from 2013 to 2022. The study included 17 patients with diverticular fistulas: 14 (82.4%) patients with internal (intestinal-urinary (13) and intestinal-vaginal (1)) fistulas and 3 (17.6%) with external ones. **Results and Discussion.** The therapeutic and diagnostic algorithm for diverticular fistulas required a wide range of diagnostic methods and a multidisciplinary approach. Surgery remains the single treatment option for this pathology. The choice of the surgical procedure depended on the inflammatory process severity, its spread to the surrounding abdominal organs, and the largest diverticula accumulation in the gut. In the group of patients with intestinal-urinary fistulas, the resection was not limited to the removal of the colon segment only. In 9 (52.9%) cases, it was expanded to the anterior rectum resection due to the inflammation transition to its upper ampullary region. We are supporters of the one-stage surgical procedures with forming the primary anastomosis in patients with diverticular fistulas. We give preference to the Sigal-Ramazanov invagination anastomosis that allows avoiding the anastomosis due to creating a duplicate of the intestinal wall hiding the anastomosis zone. The paper identifies probable predictors of complicating diverticular disease with fistulation. **Conclusions.** Choosing the optimal treatment option for patients with diverticular disease complications is a difficult problem. It is better to operate on them in the coloproctology departments of multidisciplinary hospitals with the established good interaction among the members of a multidisciplinary team.

Keywords: diverticular disease complications, intestinal-urinary fistulas, multidisciplinary approach, surgery

For reference: Karpukhin OYu, Shakirov RR, Pankratova YuS, et al. Experience in the treatment of patients with diverticular colon fistulas. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 29-35. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).29-35.

Введение: Дивертикулярная болезнь (ДБ) – одна из наиболее распространенных дробкачественных патологий толстой кишки. В XXI веке наряду с ростом заболеваемости более чем в 10 раз [1] отмечен и рост частоты осложнений ДБ, которая варьируется от 5 до 25% [2,3,4]. Пожилые пациенты, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и ослабленным иммунитетом, как правило, имеют стертые клинические проявления, что предопределяет позднюю диагностику, больше осложнений и худшие исходы при рецидивах [5,6,7,8]. Среди хронических воспалительных осложнений особую группу представляют свищи различных локализаций, единственно возможное лечение которых – хирургическое и нередко многоэтапное [9].

Согласно литературным данным, частота формирования свищей ободочной кишки при осложненных формах ДБ составляет 5–30% [11,12,12,13], при этом больше половины наблюдений приходится на колovesикальные свищи [14,15]. Несмотря на то, что дивертикулярная болезнь представляет собой дробкачественную патологию, воспалительный процесс нередко создает серьезные технические сложности в ходе вмешательства в связи с нарушением на фоне воспалительного процесса анатомических взаимоотношений кишки с окружающими органами, а сами операции носят комбинированный характер с высоким риском инфицирования [16].

Цель исследования. Анализ результатов лечения пациентов со свищами ободочной кишки

дивертикулярного происхождения в условиях специализированного отделения многопрофильного стационара.

Материалы и методы. Мы располагаем опытом лечения и наблюдения за 347 пациентами с осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки за период с 2013 по 2022 гг. Мужчин было 126 (36,0%), женщин – 221 (64%). Возраст колебался от 26 до 91 года, средний возраст – 60,8±11,034 лет. По неотложным показаниям госпитализировано 245 (71,1%) пациентов, по плановым – 102 (28,9%). Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программы Statistica for Windows, Release 10.0 (Statistica). Для отражения характеристик выборок использовались методы описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение.

Результаты и их обсуждение. Первичная манифестация ДБ отмечена у 230 (65,9%) больных, рецидивирующая форма выявлена у 117 (34,1%) пациентов. По структуре осложнений пациенты разделены на группы согласно классификации, описанной в клинических рекомендациях РФ (2021) [17]. Распределение пациентов отражено в *Таблице №1*.

Таким образом, свищи дивертикулярного происхождения составили 4,9% от всех осложнений ДБ, а в группе хронических осложнений – 15,6%. По частоте наблюдений доминировали внутренние – кишечно-мочепузырные свищи (82,4%).

В работе придерживались диагностического алгоритма, который включал анамнез, данные объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследований.

При сборе анамнеза уточняли информацию о длительности заболевания, частоте рецидивов, перенесенных ранее осложнениях ДБ и вариантах их коррекции.

Инструментальная диагностика была направлена на решение следующих задач:

1. Определение локализации внутреннего и наружного отверстий свищевого хода. Для решения

данной задачи использовали эндоскопические методы: колоно- и цистоскопию. Колоноскопия (ФКС) выполнена в 13 (76,5%) наблюдениях. Она позволила определить локализацию внутреннего отверстия свища, оценить воспалительные изменения слизистой оболочки, степень деформации кишечной стенки в зоне воспаления и исключить опухолевый генез заболевания. Цистоскопию проводили с целью обнаружения устья свищевого хода и его отношения к мочепузырному треугольнику Лъето, а также для стентирования мочеточников в предоперационном периоде. Цистоскопия выполнена 8 (47,1%) пациентам, при этом к стентированию мочеточников прибегли в 3 наблюдениях. Важно отметить, что в этих 3 (37,5%) наблюдениях визуализировать устье свища не удалось, однако были отмечены явления хронического гиперпластического цистита: на передней стенке мочевого пузыря, ближе к верхушке определялся участок слизистой с буллезным отеком и налетом фибрина. В случаях, когда эндоскопическая верификация кишечно-мочепузырного свища была неинформативной, прибегали к контрастированию мочевого пузыря с созданием в нем избыточного давления. При кишечно-вагинальных свищах выполняли кольпоскопию.

2. Проведение дифференциальной диагностики со злокачественными образованиями и болезнью Крона, которые также могут осложниться формированием коловезикальных свищей. Решению данной задачи способствовали оценка анамнестических данных, клинической симптоматики и предоперационное гистологическое исследование материалов, полученных при колоно- и цистоскопии. В случае отсутствия технической возможности, либо сомнительных результатах предоперационного гистологического исследования, до момента окончания операции проводили визуальный осмотр резецированного препарата кишки, дополненный при необходимости его срочной патогистологической оценкой.

3. С целью определения протяженности поражения ободочной кишки дивертикулами у 12 (70,6%) па-

Таблица № 1

Распределение пациентов по структуре осложнений дивертикулярной болезни

Table 1

Distribution of patients by diverticular disease complications

Острые осложнения	n	%	Летальный исход	Хронические осложнения	n	%	Летальный исход
Острый дивертикулит	139	40,1	-	Хронический дивертикулит	63	18,2	-
Острый периколический инфильтрат	15	4,3	-	Хронический периколический инфильтрат	6	1,7	-
Абсцесс	33	9,5	1 (3,03%)	Стеноз	9	2,6	-
Перитонит	15	4,3	3 (20,0%)	Рецидивирующее кровотечение	14	4,1	-
Толстокишечное кровотечение	36	10,3	1 (2,8%)	Свищи	17	4,9	1 (5,9%)
				Внутренние	14	82,4	-
				кишечно-мочепузырные	13		-
				кишечно-вагинальные	1		-
Наружные	3	17,6					
Всего	238	68,5	5(2,1%)	109	31,5	1(0,9%)	

циентов использовали ирригоскопию. Визуализацию дивертикулов перед оперативным лечением считаем необходимым для удаления наибольшего их скопления в пораженной кишке. Ирригоскопия дополняет ФКС, но может применяться как самостоятельный метод. На диагностическом этапе, когда по данным эндоскопического метода исследования не верифицируются признаки свищевого хода, рентгенологические методы выходят на первый план (Рис. 1, 2).

С целью визуализации свищей использовали ультразвуковое исследование (УЗИ) и рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) с двойным контрастированием. УЗИ конвексным и внутриволостным датчиком выполнено у 13 (76,5%) пациентов. При этом в 3 (17,6%) наблюдениях визуализировали патологическое соустье между ободочной кишкой и соседним органом или поверхностью кожи в форме гипоехогенного тяжа различной протяженности с наличием в просвете неоднородного содержимого, что согласуется с исследованиями Трубачевой Ю.Л. (2021) [18]. РКТ использовали в диагностике свищей у 12 (70,6%) пациентов: у 9 – с колорезикальными, у 2 – с наружными свищами и у одного – с коловагинальным. Во всех наблюдениях отмечена высокая информативность метода. На РКТ при формиро-

вании колорезикального свища выявляли прямые и косвенные признаки патологического соустья. Прямые признаки – пузырьки газа в просвете мочевого пузыря, косвенные – утолщение и деформация стенки мочевого пузыря (Рис. 3). При наружных и коловагинальных свищах визуализировались инфильтрация стенки толстой кишки и прилежащих тканей.

Все пациенты со сформировавшимися в результате деструкции дивертикула свищами ранее неоднократно (от 2 до 5 раз) находились на стационарном лечении с острыми осложнениями ДБ. Распространенность воспалительного процесса согласно классификации Hinchey E.J. (1978) [19] в ходе последнего обострения была представлена стадиями Ia у 3 (17,6%), Ib - 6 (35,3%) и стадией II - 8 (47,1%) пациентов. Малоинвазивные вмешательства ранее выполнены 6 (35,3%) пациентам: у 5 абсцесс брюшной полости дренировали под УЗ-наведением, а у 1 – абсцесс санирован минилапаротомным доступом. Следует отметить, что во всех 3 наблюдениях наружных свищей их формированию предшествовало малоинвазивное вмешательство. Тяжесть течения ДБ во многом определялась пожилым и старческим возрастом пациентов, а также наличием сопутствующей патологии. У 9 (52,9%)



Рис. 1. Пациент Х., 69 лет. Дивертикулярная болезнь сигмовидной ободочной кишки, осложненная формированием колорезикального свища. Сочетанное проведение ирригографии и контрастирования мочевого пузыря с созданием в нем избыточного давления.

Тазовое расположение сигмовидной кишки с множественными дивертикулами (стрелка 1), интимное прилегание петли сигмовидной кишки к мочевому пузырю (стрелка 2).

Fig. 1. Patient Kh., aged 69. Diverticular disease of the sigmoid colon, complicated by a colovesical fistula. Combined irrigography and urinary bladder contrasting with overpressure created in the bladder. Pelvic location of the sigmoid colon with multiple diverticula (arrow 1) and the sigmoid colon loop resting on the bladder (arrow 2).



Рис. 2. Пациент С., 64 лет. Дивертикулярная болезнь сигмовидной и нисходящей ободочных кишок, осложненная формированием колорезикального свища.

Проведение ирригографии с созданием в кишке избыточного давления. Затек контрастного вещества в мочевой пузырь (стрелка 1), тазовое расположение сигмовидной кишки с множественными дивертикулами (стрелка 2).

Fig. 2. Patient S. aged 64. Diverticular disease of the sigmoid and descending colon complicated by a colovesical fistula. Irrigography with creating overpressure in the colon.

Contrast agent leakage into the bladder (arrow 1) and pelvic location of the sigmoid colon with multiple diverticula (arrow 2).



Рис. 3. Томограмма пациента В., 69 лет. Сагиттальный срез. Дивертикулярная болезнь, осложненная формированием колорезициального свища. Газ в просвете мочевого пузыря (стрелка 1), инфильтрация периколической клетчатки (стрелка 2).
 Fig. 3. Tomogram of patient V. aged 69. Sagittal view. Diverticular disease complicated by forming a colovesical fistula. Gas in the bladder lumen (arrow 1) and pericolic infiltration (arrow 2).

пациентов коморбидность характеризовалась тяжелой иммуносупрессией на фоне сахарного диабета, хронической болезни почек, системных заболеваний с применением цитостатиков, а также COVID-19 ассоциированной пневмонией. На период пандемии COVID-19 пришлось 8 (57,1%) наблюдений колорезициальных свищей. При этом обострение

ДБ сменялось ремиссией на фоне противовоспалительной терапии в ходе амбулаторного лечения, а пациента направляли к врачу-колопроктологу лишь при появлении пневмат- или фекалурии.

Оперативное вмешательство остается методом выбора при лечении толстокишечно-мочепузырных свищей дивертикулярного происхождения. Что касается консервативной антибактериальной и противовоспалительной терапии, то она носит обязательный характер в связи с неизбежно развивающейся инфекцией мочевыводящих путей. Виды оперативных вмешательств при ДБ, осложненной формированием свищей, представлены в *Таблице 2*.

Всем оперированным пациентам выполнено первичное радикальное оперативное лечение с разобщением свища, резекцией кишки и наложением первичного кишечного анастомоза. Операцию выполняли в плановом порядке с предоперационной подготовкой, что позволило избежать обструктивной резекции с формированием концевой колостомы. При обнаружении в ходе цистоскопии прямых или косвенных признаков вовлечения устьев мочеточников в воспалительную инфильтрацию стенки мочевого пузыря диагностическое исследование дополняли стентированием мочеточников. В ходе операции мы не удаляли все отделы толстой кишки, пораженные дивертикулами, а резецировали воспаленный сегмент с максимальным их скоплением вместе с дивертикулом, подвергнутым деструкции. В одном наблюдении выполнена комбинированная резекция сигмовидной кишки вместе с петлей подвздошной, входившей в воспалительный инфильтрат, наложены десцендоректоанастомоз, илеоасцендоанастомоз и превентивная петлевая илеостома.

В группе пациентов с кишечно-мочепузырными свищами чаще выполняли комбинированную резекцию толстой кишки с резекцией стенки мочевого пузыря. При этом объем резекции толстой кишки мог не ограничиваться только сигмовидной кишкой. В 9 (69,2%) наблюдениях он был расширен за счет

Таблица 2

Виды оперативных вмешательств по поводу свищей дивертикулярного происхождения

Table 2

Types of surgical procedures for diverticular fistulas

Вид операции	n	%
Внутренние кишечно-мочепузырные свищи n=13 (76,5%)		
Комбинированная резекция сигмовидной кишки с передней резекцией прямой кишки, резекция дна мочевого пузыря, десцендоректоанастомоз, эпицистостомия	9	52,9
Резекция сигмовидной кишки, ушивание дефекта стенки мочевого пузыря, десцендоректоанастомоз, эпицистостомия	3	17,6
Колэктомия, илеосигмоанастомоз, ушивание дефекта мочевого пузыря	1	5,9
Наружные кишечно-кожные свищи n=3 (17,6%)		
Сегментарная резекция толстой кишки с иссечением свищевого хода	2	11,8
Резекция сигмовидной кишки, резекция подвздошной кишки, десцендоректоанастомоз, илеоасцендоанастомоз, двустольная петлевая илеостома	1	5,9
Внутренние кишечно-вагинальные свищи n=1 (5,9%)		
Комбинированная резекция нисходящей, сигмовидной кишки с передней резекцией прямой, разобщение сигмовагинального свища, пластика ректовагинальной перегородки, Трансверзоректоанастомоз	1	5,9

передней резекции прямой кишки, что было связано с формированием воспалительного инфильтрата малого таза с вовлечением стенки мочевого пузыря, а также стенок сигмовидной и верхнеампулярного отдела прямой кишки.

В одном наблюдении выполнена субтотальная колэктомия с наложением илеосигмоанастомоза. Расширение объема до колэктомии вызвано тотальным дивертикулезом (преимущественно поперечно-ободочной и левой половины ободочной кишки) с вторичными фиброзными изменениями стенок пораженной дивертикулами толстой кишки и хроническим рефрактерным запором. Вмешательства на мочевом пузыре завершали наложением эпицистостомы, а в одном наблюдении у пациента с точечным дефектом в стенке после его ушивания ограничились пролонгированной (10-12 суток) катетеризацией мочевого пузыря.

Иссечение колоезикального воспалительного комплекса проводили единым блоком, начиная с мочевого пузыря, для облегчения мобилизации петли толстой кишки. Дефект стенки мочевого пузыря ушивали обвивным двурядным швом рассасывающейся нитью (4.00). При близком расположении устья свища к треугольнику Льео выполняли стентирование мочеточников до операции или в ходе вмешательства, если обнаруживалось, что граница резекции стенки пузыря проходила близко к этому треугольнику (Рис. 4).

Во всех группах непрерывность кишечника восстанавливали наложением ручного анастомоза. При этом анастомозы формировали в двух вариантах: классический двурядный по типу конец в конец – 10 (58,8%) пациентам и инвагинационный анастомоз Сигала-Рамазанова [20] – 7 (41,2%). Последнему отдавали предпочтение при наличии в ходе формирования площадок для анастомоза резидуальных мелких или формирующихся дивертикулов.

Продолжительность пребывания пациентов в клинике – $18,7 \pm 4,4$, предоперационный период – $7,1 \pm 3,1$ койко-дней. Послеоперационные ослож-

нения возникли у 5 (29,4%) пациентов: нагноение послеоперационной раны – у 3 (17,7%), ранняя спаечная кишечная непроходимость, разрешившаяся консервативно, у 1 (5,9%). Летальный исход наступил у пациента с дивертикулярной болезнью сигмовидной кишки, осложненной формированием внутренних свищей с подвздошной кишкой и мочевым пузырем, сопутствующей патологией – сахарным диабетом 2 типа, ожирением III ст. На 6 сутки после операции развилась клиника перитонита, в ходе релапаротомии выявлена несостоятельность толстокишечного анастомоза, наложенного традиционным двухрядным кишечным швом, вследствие деструкции дивертикула вблизи зоны его формирования. Произведены разобщение анастомоза, выведение одноствольной колостомы. Смерть на фоне нарастающей полиорганной недостаточности на пятые сутки после релапаротомии.

На основании проведенного исследования определены факторы, которые можно рассматривать в качестве предикторов формирования свищей при ДБ: неоднократные эпизоды обострений ДБ с распространенностью воспалительного процесса по классификации Hinchey стадии Ib и II; чрезкожное пункционное дренирование дивертикулярных абсцессов; коморбидная патология с иммуносупрессией; тазовое расположение пораженной дивертикулами сигмовидной кишки с абсцессом.

Вопрос дифференциальной диагностики при кишечно-мочепузырных свищах сохраняет свою актуальность. Первой манифестацией колоезикального свища были пневматурия и фекалурия у пациентов, перенесших эпизоды обострения ДБ. Однако свищи могут быть следствием местнораспространенного рака толстой кишки, мочевыделительной системы, а также фистулизирующей формы болезни Крона, что требует мультидисциплинарного подхода при обследовании пациентов с участием колопроктолога, уролога, эндоскописта, радиолога, специалиста УЗИ-диагностики и патоморфолога. РКТ с двойным контрастированием рассматриваем как высокоинформативный метод визуализации патологического соустья между ободочной кишкой и соседним органом. При обнаружении в ходе цистоскопии или лучевой диагностики прямых или косвенных признаков вовлечения устьев мочеточников в воспалительную инфильтрацию считаем необходимым проводить их стентирование. Мы являемся сторонниками одноэтапного хирургического лечения с наложением первичного анастомоза у пациентов со свищами дивертикулярного происхождения. В 52,9% наблюдений резекция сигмовидной кишки и стенки мочевого пузыря была дополнена передней резекцией прямой кишки из-за вовлечения её стенок в воспалительный инфильтрат, что позволяло сформировать резекционные линии вне зоны воспаления. В ходе операции мы резецировали тот сегмент кишки, где с помощью методов лучевой диагностики обнаруживалось максимальное скопление дивертикулов и находился дивертикул, подвергнутый воспалительной деструкции. Данный факт определяет вероятность попадания в линию анастомоза резидуальных и формирующихся дивертикулов, которые могут стать причиной его несостоятельности.

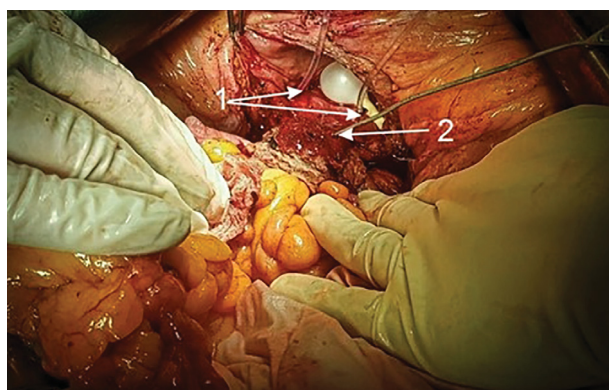


Рис. 4. Пациент С., 65 лет, диагноз: дивертикулярная болезнь сигмовидной кишки, осложненная формированием колоезикального свища.

Стентирование мочеточников (стрелка 1), устье кишечно-мочепузырного свища (стрелка 2).

Fig. 4: Patient S. aged 65. Diverticular disease of the sigmoid colon complicated by a colovesical fistula. Ureteral stenting (arrow 1) and the intestinal-urinary fistula entrance (arrow 2).

В этой связи отдаем предпочтение инвагинационному анастомозу Сигала-Рамазанова. Что касается превентивной стомы, к ней прибегли после формирования двух анастомозов из-за вовлечения в рубцово-спаечный процесс нескольких кишечных петель. Считаю, однако, что вопросы объема оперативного вмешательства и формирования превентивной стомы подлежат дальнейшему обсуждению.

Выводы.

Свищи дивертикулярного происхождения – тяжелое хроническое воспалительное осложнение. Оперативное лечение является методом выбора, а лечебно-диагностический алгоритм требует широкого арсенала диагностических методов и мультидисциплинарного подхода.

Предоперационная подготовка к плановому оперативному вмешательству, резекция фрагмента кишки, вовлеченного в воспалительный инфильтрат, использование инвагинационного анастомоза позволяют выполнить операцию в один этап, избежать obstructивных резекций и минимизировать показания к превентивной стоме.

Наличие предикторов неблагоприятного течения дивертикулярной болезни с вероятным формированием свищей необходимо принимать в расчет при решении о плановом хирургическом вмешательстве.

Лечение пациентов с осложнениями дивертикулярной болезни целесообразно проводить в колопроктологических отделениях многопрофильных стационаров с налаженным взаимодействием между членами мультидисциплинарной команды.

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. Tanase I, Paun S, Stoica B, Negoii I, et al. Epidemiology of diverticular disease – systematic review of the literature. *Chirurgia (Bucur)*. 2015; 110 (1): 9–14.
2. Ogunbiyi OA. Diverticular disease of the colon in Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci*. 1989; 18: 241–244.
3. Sugihara K, Muto T, Morioka Y et al. Diverticular disease of the colon in Japan. A review of 615 cases. *Dis Colon Rectum*. 1984; 27: 531–537.
4. Gordon PH. Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus. By Philip H Gordon, Santhat Nivatvongs. 2007; 3rd ed: 949 p.
5. Pourfarziani V, Mousavi-Nayeeni SM, Ghaheri H et al. The outcome of diverticulosis in kidney recipients with polycystic kidney disease. *Transplant Proc*. 2007; 39: 1054–1056. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.02.007
6. Qasabian RA, Meagher AP, Lee R et al. Severe diverticulitis after heart, lung, and heart–lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 845–849. DOI: 10.1016/j.healun.2003.07.019
7. Klarenbeek BR, Samuels M, van der Wal MA et al. Indications for elective sigmoid resection in diverticular disease. *Ann Surg*. 2010; 251: 670–674. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d3447d

8. Biondo S, Borao JL, Kreisler E et al. Recurrence and virulence of colonic diverticulitis in immunocompromised patients. *Am J Surg*. 2012; 204: 172–179. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.09.027
9. Feingold D, Steele S, Lee S et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2014; 57: 284–294. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000075
10. Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol*. 1975; 4: 53–69.
11. Bahadursingh AM, Virgo KS, Kaminski DL et al. Spectrum of disease and outcome of complicated diverticular disease. *Am J Surg*. 2003; 186: 696–701. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.08.019
12. Тимербулатов М.В., Гайнутдинов Ф.М., Мехдиев Д.И., [и др.]. Дивертикулярная болезнь толстой кишки, осложненная свищами // Колопроктология. – 2013. – № 30 (45). – С.10–27. [Timerbulatov MV, Gajnutdinov FM, Mehdiev DI, et al. Divertikuljarnaja bolezn' tolstoj kishki, oslozhnennaja svishhami [Diverticular disease complicated by fistulas]. *Koloproktologija [Koloproktologia]*. 2013; 30 (45): 10–27. (In Russ.)].
13. Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Москалева А.И., [и др.]. Толстокишечно–мочепузырные свищи как осложнение дивертикулярной болезни // Урология. – 2013. – № 1. – С.17–23. [Shelygin JuA, Achkasov SI, Moskalev AI, et al. Tolstokishechno–mocheputzurnye svishhi kak oslozhenie divertikuljarnoj boleznii [Colovesical fistulas as complication of diverticular disease]. *Urologija [Urology]*. 2013; 1: 17–23. (In Russ.)].
14. Poos RJ. Kolon diverticulitis. In: Beger HG, Kern E (Hrsg); *Akutes Abdomen*. New York: Thieme, Stuttgart. 1987; 3: 243–258.
15. Tursi A, Elisei W. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diverticular Disease. *Mediators Inflamm*. 2019: 8328490. DOI: 10.1155/2019/8328490
16. Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review. *Gut*. 2002; 49: 2–10. DOI: 10.1136/gut.49.suppl. 4.iv2
17. Ардатская М.Д., Ачкасов С.И., Веселов В.В., [и др.]. Дивертикулярная болезнь // Колопроктология. – 2021. – № 20 (3). – С.10–27. [Ardatskaja MD, Achkasov SI, Veselov VV, et al. Divertikuljarnaja bolezn' [Diverticular disease]. *Koloproktologija [Koloproktologia]*. 2021; 20 (3): 10–27. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073–7556–2021–20–3–10–27
18. Орлова Л.П., Ачкасов С.И., Трубачева Ю.Л., [и др.]. Ультразвуковое исследование в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки и её хронических воспалительных осложнений // Колопроктология. – 2013. – № 1(43). – С.19–27. [Orlova LP, Achkasov SI, Trubacheva JuL, et al. Ul'trazvukovoe issledovanie v diagnostike divertikuljarnoj boleznii obodochnoj kishki i ejo hronicheskikh vospalitel'nyh oslozhenij [Abdominal ultrasound in diagnostics of diverticular disease]. *Koloproktologija [Koloproktologia]*. 2013; 1 (43): 19–27. (In Russ.)].
19. Hincey EJ, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg*. 1978; 12: 85–109.
20. Панкратова Ю.С., Карпухин О.Ю., Зиганшин М.И. [и др.]. Толстокишечный инвагинационный анастомоз в хирургии осложненных форм дивертикулярной болезни ободочной кишки // Колопроктология. – 2021. – № 20 (4). – С.42–48. [Pankratova JuS, Karpuhin OJu, Ziganshin MI, et al. Tolstokishechnyj invaginacionnyj anastomoz v hirurgii oslozhnennyh form divertikuljarnoj boleznii obodochnoj kishki [Colonic invagination anastomosis in surgery of complicated forms of diverticular disease]. *Koloproktologija [Koloproktologia]*. 2021; 20 (4): 42–48. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073–7556–2021–20–4–42–48

КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИКРОВЕЗИКУЛЯРНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

МУСТАФИН ИЛЬШАТ ГАНИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9683-3012, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Тел.: +7(843) 236-28-89, Казань, Россия, 420015, ул. Бутлерова 49.

E-mail: ilshat64@mail.ru

КУРМАНБАЕВ ТИМУР ЕРЛАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0644-5767, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия, 194044, ул. Клиническая, д. 6. Тел.: +7 (812) 667-71-46.

E-mail: timka_rus@inbox.ru

ЮПАТОВ ЕВГЕНИЙ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8945-8912, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия, 420015, ул. Бутлерова, д. 36; доцент кафедры акушерства и гинекологии, Институт Фундаментальной Медицины и Биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия, 420012, ул. Карла Маркса, д. 74. Тел.: +7(843)236-68-92. E-mail: e.yupatov@mcclinics.ru

НАБИУЛЛИНА РОЗА МУЛЛАЯНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5942-5335, канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, 420015, ул. Бутлерова, д. 49. Тел.: +7(843) 236-28-89.

E-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru

САФИНА НЕЛЛИ АХМЕТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2231-3716, канд. биол. наук, ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, 420015, ул. Бутлерова, д. 49. Тел.: +7(843) 236- 28- 89. E-mail: nellysafina@mail.ru

МУХАМЕТЗЯНОВА ЗАРИНА РАМИСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7525-7455, аспирант кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, 420015, ул. Бутлерова, д. 49. Тел.: +7(843) 236-28-89.

E-mail: zarinam75@gmail.com

САМИГУЛЛИН ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6019-5514, канд. биол. наук, заведующий лабораторией биофизики синаптических процессов Казанский институт биохимии и биофизики. ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия, 420111, ул. Лобачевского, 2/31; Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева, Казань, Россия, 420111, ул. К. Маркса, 10. E-mail: samid75@mail.ru

ФРЕДЕРИКС ЕЛЕНА ВАДИМОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2513-6209 канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом №13», Санкт-Петербург, Россия, 191124, ул. Костромская, д.4. E-mail: evfrederiks@gmail.com

ЛЕОНОВА МАРГАРИТА ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3813-2995, врач акушер-гинеколог, заведующая родильным отделением СПб ГБУЗ «Родильный дом №13», Санкт-Петербург, Россия, 191124, ул. Костромская, д.4. E-mail: _margarita_bk.ru.

ГАВРИЛОВА ВИКТОРИЯ БОРИСОВНА, ORCID ID: 0009-0008-8002-645X, клинический ординатор по направлению клиническая лабораторная диагностика, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия, 420012, ул. Карла Маркса, д.74. E-mail: viktoriyag24@gmail.com

ЖОГЛО АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9660-7368, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, 197022, ул. Льва Толстого, 6-8. E-mail: zhoglo_95@mail.ru

Реферат. Введение. Преэклампсия – осложнение беременности, характеризующееся наличием артериальной гипертензии после 20 недель беременности, протеинурией и/или отеками. Патогенез преэклампсии до сегодняшнего времени остается невыясненным. Рядом исследований показана важная роль микровезикул в патогенезе различных патологических состояний. Актуальным является вопрос участия микровезикул в патогенезе преэклампсии. Учитывая все сказанное выше, нами предпринята попытка рассмотреть патогенез преэклампсии с позиции клинико-лабораторных данных. **Цель исследования:** установить роль циркулирующих в периферической крови микровезикул, их количества и фенотипа в патогенезе преэклампсии. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное когортное исследование, включающее в себя 105 беременных с тяжелой преэклампсией (группа 1) и 35 с умеренной преэклампсией (группа 2), 40 беременных без гипертензивного синдрома (группа 3) на сроке гестации от 29–40 нед. Все пациентки родоразрешались оперативным путем (Лапаротомия по Джойл-Коену, кесарево сечение в нижнем сегменте матки). Всем беременным проводился забор крови для определения количества и фенотипа микровезикул (методом проточной цитофлуориметрии), лазерной сканирующей микроскопии сгустка с целью подтверждения наличия микровезикул плацентарного происхождения, содержащих тканевой фактор, а также липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов. **Результаты и обсуждение.** В группе пациенток с тяжелой преэклампсией обнаружено статистически значимое увеличение количества плацентарных, эритроцитарных микровезикул, микровезикул с тканевым фактором, а также липополисахаридом по сравнению с группой пациенток с умеренной преэклампсией и беременными без гипертензивного синдрома. В группе пациенток с умеренной преэклампсией обнаружено статистически

значимое увеличение количества микровезикул с тканевым фактором и липополисахаридом по сравнению с беременными без гипертензивного синдрома. Выявленные в результате исследования данные подтверждают факт, что тяжелая преэклампсия является отдельной нозологической формой, вероятнее всего тромботической микроангиопатии, связанной с беременностью. **Выводы.** Выявленные в результате исследования данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований с целью уточнения роли микровезикул в патогенезе преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, микровезикулы, тромботическая микроангиопатия, проточная цитофлуорометрия.

Для ссылки: Мустафин И.Г., Курманбаев Т.Е., Юпатов Е.Ю., [и др.]. Клинико-патофизиологические аспекты микровезикулярного состава периферической крови у беременных с преэклампсией // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.36–43. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).36-43.

CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF MICROVESICULAR COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

MUSTAFIN ILSHAT G., ORCID ID: 0000-0001-9683-3012, Dr. sc. med., Professor, Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: ilshat64@mail.ru

KURMANBAEV TIMUR E., ORCID ID: 0000-0003-0644-5767, Cand. sc. med., Senior Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Klinicheskaya str., 194044 Saint Petersburg, Russia. E-mail: timka_rus@inbox.ru

YUPATOV EVGENII YU., ORCID ID: 0000-0001-8945-8912, Cand. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, 36 Butlerova str., 420015 Kazan, Russia; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 74 K. Marx str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: e.yupatov@mclinics.ru

NABIULLINA ROSA M., ORCID ID: 0000-0001-5942-5335, Cand. sc. med., Assistant Professor, Head of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru

SAFINA NELLY A., ORCID ID: 0000-0002-2231-3716, Cand. sc. biol., Faculty Member, Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: nellyasafina@mail.ru

MUKHAMETZANOVA ZARINA R., ORCID ID: 0000-0002-7525-7455, Postgraduate Student at the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: zarinam75@gmail.com

SAMIGULLIN DMITRIY V., ORCID ID: 0000-0001-6019-5514, Cand. sc. biol., Head of the Laboratory of Biophysics and Synaptic Processes, Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 2/31 Lobachevsky str., 420111 Kazan, Russia; Institute for Radio-Electronics and Telecommunications, Kazan National Research Technical University named after A. N. Tupolev – KAI, 10 K. Marx str., 420111 Kazan, Russia. E-mail: samid75@mail.ru

FREDERIKS ELENA V., ORCID ID: 0000-0002-2513-6209, Cand. sc. med., Obstetrician-Gynecologist, Chief Physician, Maternity Hospital No. 13, 4 Kostromskaya str., 191124 St. Petersburg, Russia. E-mail: evfrederiks@gmail.com

LEONOVA MARGARITA D., ORCID ID: 0000-0002-3813-2995, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Maternity Department, Maternity Hospital No. 13, 4 Kostromskaya str., 191124 St. Petersburg, Russia. E-mail: _margarita_@bk.ru

GAVRILOVA VICTORIA B., ORCID ID: 0009-0008-8002-645X, Clinical Resident in Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan (Volga Region) Federal University, 74 K. Marx Str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: viktoryag24@gmail.com

ZHOGLO ALEXANDER O., ORCID ID: 0000-0001-9660-7368, Clinical Resident at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Lev Tolstoy str., 197022 St. Petersburg, Russia. E-mail: zhoglo_95@mail.ru

Abstract. Introduction. Preeclampsia is a pregnancy complication characterized by the development of arterial hypertension after 20 weeks of gestation, proteinuria, and/or oedemas. The pathogenesis of preeclampsia remains unclear to this day. Some studies have shown the importance of microvesicles in the pathogenesis of various pathological conditions. Involvement of microvesicles in the preeclampsia pathogenesis is a relevant issue. Taking into account all of the above, we have made an attempt to consider the pathogenesis of preeclampsia from the perspective of clinical and laboratory data. **Aim.** To establish the importance of microvesicles circulating in peripheral blood, their quantity and phenotype in the pathogenesis of preeclampsia. **Materials and Methods.** A one-stage cohort study was conducted, including 105 pregnant women: 30 pregnant women with severe preeclampsia (group 1), 35 pregnant women with mild preeclampsia (group 2), and 40 pregnant women without hypertensive syndrome (group 3), at 29–40 weeks of gestation. All patients were delivered surgically (Joel-Cohen laparotomy, cesarean section in the lower segment). All pregnant women underwent blood sampling to define the number and phenotypes of microvesicles (using flow cytometry) and laser scanning microscopy of the clot to confirm the presence of microvesicles of placental origin containing tissue factor, as well as the lipopolysaccharide of gram-negative microorganisms. **Results and Discussion.** In the group of patients with severe preeclampsia, a statistically significant increase was found in the number of placental, erythrocyte microvesicles, microvesicles with the tissue factor and lipopolysaccharide, compared to the group of patients with mild preeclampsia and pregnant women without hypertensive syndrome. In the group of patients with mild preeclampsia, a statistically significant increase was found in microvesicles with tissue factor and lipopolysaccharide, compared to pregnant women without hypertensive syndrome. The data obtained from the study confirm the fact that severe preeclampsia is a separate nosological entity, most likely pregnancy-associated thrombotic microangiopathy.

Conclusions. The data obtained from the study indicate the need for further research to clarify the importance of microvesicles in the preeclampsia pathogenesis.

Keywords: preeclampsia, microvesicles, thrombotic microangiopathy, flow cytometry.

For references: Mustafin IG, Kurmanbaev TE, Yupatov EYu, et al. Clinical and pathophysiological aspects of microvesicular composition of peripheral blood in pregnant women with preeclampsia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 36-43. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).36-43.

Введение. Преэклампсия (ПЭ) – осложнение беременности, характеризующееся наличием артериальной гипертензии после 20 недель беременности, протеинурией и/или отеками. Патогенез преэклампсии до сегодняшнего времени остается невыясненным, однако, большое значение имеют оксидантный стресс, генерализованная эндотелиальная дисфункция и наличие системного воспаления. При этом, установить первичность того или иного звена патогенеза сложно: генерализованное повреждение эндотелия может наступить в результате системного воспаления и оксидантного стресса, а также воздействия антиангиогенных факторов, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, в свою очередь оксидантный стресс может быть следствием системного воспалительного ответа [1].

Длительное время ведущую роль в патогенезе преэклампсии отводилась плаценте. Однако, в настоящее время установлено, что в патогенезе ПЭ принимают участия гены, участвующие в регуляции артериального давления, апоптоза, роста и развития плода, секреции гормонов. При этом наборы генов, участвующих в реализации тяжелой ранней и поздней преэклампсий различные. [2,3].

Следует отметить, что ряд авторов предлагает рассматривать тяжелую преэклампсию как отдельную нозологическую единицу, являющуюся формой тромботической микроангиопатии, связанной с беременностью [4,5].

В настоящее время рядом исследований показана важная роль микровезикул в патогенезе различных патологических состояний, таких как сепсис, артериальная гипертензия, эндометриоз [6,7]. Микровезикулы (МВ) – это субклеточные структуры, формирующиеся при активации или повреждении, некрозе и апоптозе материнских клеток, содержащие фрагменты мембран, биологически активные вещества, факторы транскрипции и участки микро-РНК материнских клеток, по сути выполняющие функции передатчиков сигнала [8]. В крови здоровых людей циркулируют МВ различного происхождения, функции которых определяются их составом, зависящим от типа продуцировавшей их клетки [7,8]. МВ принимают активное участие в процессе гемостаза. Д.М. Зубаировым (1974) установлено, что образование МВ является инициальным в процессе диссеминированного внутрисосудистого свертывания [9]. Актуальным является вопрос участия МВ в патогенезе ПЭ: рядом работ показано, увеличение количества тромбоцитарных, эндотелиальных и плацентарных МВ [10-12].

В настоящее время рядом авторов в качестве триггера системного воспаления при ПЭ рассматривается эндотоксин или липополисахарид (ЛПС), который является основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий,

высвобождающийся при гибели бактерии, а также в процессе жизнедеятельности микроорганизма путем экзоцитоза в виде микровезикул на поверхности наружной мембраны [13]. Источником эндотоксина может быть слизистая оболочка кишечника, ротовая полость и мочевыводящие пути. Известно, что ЛПС вызывает ряд важных биологических эффектов: прямое системное повреждение эндотелия сосудов, повреждение почек, печени, а также стимуляция системного воспалительного ответа. ЛПС стимулирует выброс фактора Виллебранда сосудами печени, способен активировать тромбоциты, а также повышает экспрессию тканевого фактора (ТФ) моноцитами [14-16]. Установлено, что при преэклампсии наблюдается увеличение концентрации и активности ЛПС, а также обнаружена связь между наличием в организме очагов хронического воспаления, этиологическим фактором которых является грамотрицательная флора, и развитием преэклампсии [17-20].

Учитывая все сказанное выше, нами предпринята попытка рассмотреть патогенез ПЭ с позиции клинико-лабораторных данных.

Цель исследования.

Установить роль циркулирующих в периферической крови микровезикул, их количества и фенотипа в патогенезе преэклампсии.

Материалы и методы.

Проведено одномоментное когортное исследование, включающее в себя 105 беременных: 30 беременных с тяжелой ПЭ (группа 1) и 35 с умеренной ПЭ (группа 2), 40 беременных без гипертензивного синдрома (группа 3) на сроке гестации от 29–40 нед.

Всем беременным был выполнен необходимый объем обследования, регламентированный имеющимися клиническими рекомендациями [1]: общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение уровня белка в суточной моче, кардиотокография (КТГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) плода, доплерометрия пуповинного кровотока.

Все пациентки родоразрешались оперативным путем (Лапаротомия по Джоейл-Коену, кесарево сечение в нижнем сегменте матки). Показанием к оперативному родоразрешению в группах 1 и 2 группе служило прогрессирование симптомов ПЭ и отсутствие условий для родоразрешения через естественные родовые пути, в группе 3 – по акушерским (рубец на матке, ножное предлежание плода) и соматическим показаниям (миопия высокой степени).

Интраоперационная профилактика послеродовых кровотечений в группе 1 проводилась путем введения раствора карбетоцина 0,1 в/в, струйно, раствора транексамовой кислоты 1,0 в/в, струйно, в группе 2 и 3 – введением раствора окситоцина 10 ЕД в/в, струйно. Учет кровопотери проводился гравиметрическим методом.

Всем беременным проводился забор крови для определения количества и фенотипа МВ, лазерной сканирующей микроскопии сгустка с целью подтверждения наличия микровезикул плацентарного происхождения, содержащих тканевой фактор, а также липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов.

Для исследования использовалась венозная кровь в объеме 5 мл, взятая из локтевой вены без использования компрессии в пробирки с цитратом натрия 3,2%. Первая порция крови, полученная после венопункции, в объеме 5 мл, утилизировалась.

Критерии включения и исключения.

Критерии включения: в группы 1 и 2 – наличие преэклампсии различной степени тяжести, в группу 3 – отсутствие гипертензивного синдрома; родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Критерии исключения: носительство мутаций Лейден и гена протромбина (G20210A); наличие опухолей различной локализации; ожирение – (ИМТ=30 и более); возраст старше 35 лет; курение; варикозная болезнь вен нижних конечностей и малого таза; наличие аутоиммунных и острых воспалительных заболеваний; многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение).

Методы исследования.

Проточная цитофлуориметрия. Проточная цитофлуориметрия выполнялась на аппарате BD FACSCanto II, Becton Dickinson and Company (BD Biosciences, США). Для определения фенотипа микровезикул использованы меченные моноклональные

антитела фирм BD Biosciences (США), Cloud-Clone (КНР), Affinity Biosciences (КНР).

Лазерная сканирующая конфокальная микроскопия. Выполнялась с целью подтверждения наличия МВ с ЛПС, TF, а также плацентарного происхождения на лазерном сканирующем конфокальном микроскопе Leica TCS SP5 MP (Leica Microsystems, Германия) после образования и предварительной подготовки сгустка. В качестве меток использованы меченные моноклональные антитела фирм BD Biosciences (США), Cloud-Clone (КНР), Affinity Biosciences (КНР).

Этические аспекты. Все беременные дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 2 от 15.02.2022).

Статистический анализ. Нормальность распределения данных оценивалась с учетом критерия Шапиро–Уилка. Вычисляли значение средних показателей (M), ошибку среднеквадратичного отклонения (m), проводили расчет t-критерия Стьюдента. Различия в показателях признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение долей в разных группах сравнивали при помощи критерия хи-квадрат. Расчеты проводили с использованием программы Microsoft Excel 2021, Statistica 6.0. (Stat-Soft Inc., США).

Результаты и обсуждение.

Клиническая характеристика обследованных представлена в *таблице 1*.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных

Table 1

Clinical characteristics of the examined patients

	Группа 1 (Тяжелая ПЭ, n=30)	Группа 2 (Умеренная ПЭ, n=35)	Группа 3 (Беременные без гипертензивного синдрома, n=40)
Возраст, лет M(m)	27,70 (4,99)	28,20 (3,62)	29,30(2,84)
Срок гестации на момент родоразрешения, нед M(m)	33,20 (3,10)*	38,60 (1,60)	39,00 (1,50)
Паритет родов			
Первородящие	26/40 (65,0%)*	11/35 (31,4%)	16/40 (40,0%)
Повторнородящие	4/40 (35,0%)	24/35 (68,6%)	24/40 (60%)
Сопутствующая соматическая патология			
Инфекция МВП в анамнезе	23/30 (76,7%)*	13/35 (37,1%)	14/40 (35,0%)
Данные УЗИ плода и доплерометрии ФПК			
Без патологии	-	32/35 (91,4%)	40/40 (100,0%)
Нарушение кровотока 1 ст	2/30 (6,7%)	3/35 (8,6%)	-
Нарушение кровотока 2 ст	28/30 (93,3%)	-	-
Интраоперационная кровопотеря, мл M(m)	206,25(46,58)*	326,67(79,11)	355,00(87,84)
Масса новорожденного, гр M(m)	1594,13(378,06)*	3520,00(232,38)	3437,56(306,17)

* $p < 0,05$

Представленные группы были сопоставимы по возрасту. Большинство пациенток группы 1 были первородящие (65,0%), имеющие в анамнезе инфекционные поражения мочевыводящих путей (76,7%). По данным ультразвукового исследования плода и доплерометрии фетоплацентарного кровотока в 100,0% случаев наблюдались нарушения ФПК. Все пациентки данной группы родоразрешены досрочно, все новорожденные переведены на второй этап лечения.

Значимых различий между пациентками группы 2 и 3 обнаружено не было.

Отклонений от нормальных значений в биохимическом анализе крови, а также по данным коагулометрических исследования обнаружено не было.

Следует отметить, что в группе 1 интраоперационная кровопотеря статистически значимо ниже, по сравнению с группами 2 и 3, однако в группе 1 встречались «отсроченные» послеродовые кровотечения (20/30, 66,7%), развивающиеся через 5-8 часов от момента родоразрешения. Объем кровотечения составлял $665,28 \pm 24,5$ мл.

Данные о количестве и фенотипе циркулирующих в периферической крови МВ у беременных групп исследования представлены в *таблице 2*.

По результатам проточной цитофлуорометрии установлено, что в группе пациенток с тяжелой ПЭ

уровень плацентарных МВ (ALLP⁺) в 2,5 раза выше, чем в группе пациенток с умеренной ПЭ ($p < 0,05$) и в 3 раза выше по сравнению с группой беременных без гипертензивного синдрома ($p < 0,05$). Статистически значимой разницы между группой беременных с умеренной ПЭ и беременных без гипертензивного синдрома получено не было ($p > 0,05$). Наличие МВ плацентарного происхождения подтверждено было нами методом лазерной сканирующей микроскопии (*Рисунок 1*).

В группе беременных с тяжелой ПЭ также обнаружено увеличение содержание микровезикул с тканевым фактором (TF): в 2 раза по сравнению с группой беременных с умеренной ПЭ ($p < 0,05$) и в 6 раз по сравнению с беременными без гипертензивного синдрома ($p < 0,05$). У беременных с умеренной ПЭ уровень МВ с тканевым фактором также в 3 раза превышал показатели беременных без гипертензивного синдрома ($p < 0,05$). У беременных без гипертензивного синдрома в крови МВ с тканевым фактором отсутствовали. Наличие МВ, экспрессирующих тканевой фактор, подтверждено лазерной сканирующей микроскопией (*Рисунок 2*).

Количество МВ с ЛПС также было статистически значимо выше у беременных с тяжелой ПЭ: в 27 раз по сравнению с беременными без гипертензивного синдрома ($p < 0,05$) и в 1,6 раз выше по сравнению с

Таблица 2

Содержание микровезикул в периферической крови обследованных

Table 2

Content of microvesicles in the examined patients' peripheral blood

Параметр	Группа 1 (Тяжелая ПЭ, n=30)	Группа 2 (Умеренная ПЭ, n=35)	Группа 3 (Беременные без гипертензивного синдрома, n=40)
ALLP ⁺ МВ, % M(m)	6,69(2,02)*	2,6(0,57)	2,15(0,49)
TF ⁺ МВ, % M(m)	6,35(2,27)*	3,03(1,66)*	0
ЛПС ⁺ МВ, % M(m)	27,36(6,86)*	17,37(4,46)*	0
CD235 ⁺ МВ, % M(m)	22,73(7,74)*	0,42(0,15)	0,23(0,10)

*- $p < 0,05$

(ALLP- плацентарная щелочная фосфатаза, TF-тканевой фактор, ЛПС- липополисахарид грам «-» бактерий, CD235- маркер эритроцитарных микровезикул).

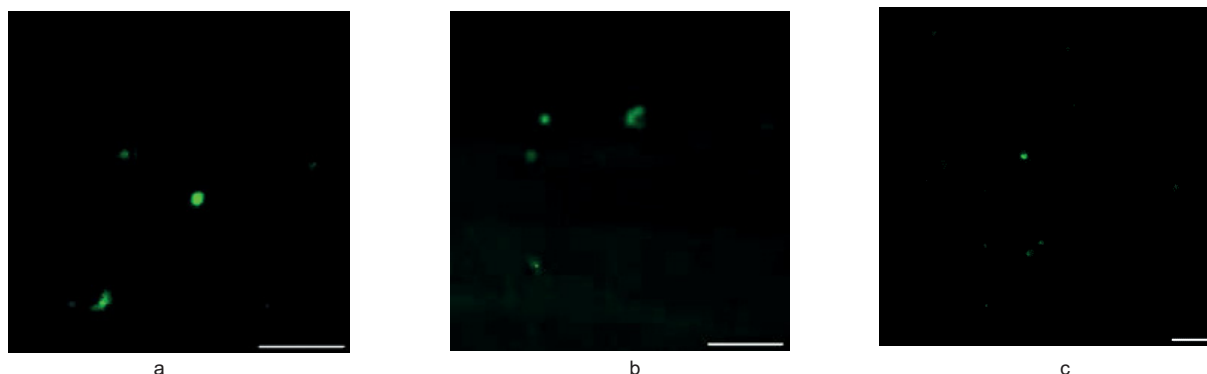


Рисунок 1. Экспрессия МВ ALLP⁺ (моноклональные антитела к плацентарной щелочной фосфатазе, меченные флуоресцеином (Affinity Biosciences, КНР)), в сгустке, лазерная сканирующая микроскопия, шкала – 20 мкм (а – тяжелая ПЭ, b – умеренная ПЭ, c – беременные без гипертензивного синдрома).

Figure 2. Expression of MVs ALLP⁺ (monoclonal antibodies to placental alkaline phosphatase, labeled with fluorescein (Affinity Biosciences, China)), in a clot, laser scanning microscopy, 20 μ m scale bar (a – severe PE, b – mild PE, c – pregnant women without hypertensive syndrome).

беременными с умеренной ПЭ ($p < 0,05$). У беременных с умеренной ПЭ уровень МВ с ЛПС в 17 раз превышал показатели беременных без гипертензивного синдрома ($p < 0,05$). Следует отметить, что в крови беременных без гипертензивного синдрома МВ с ЛПС отсутствовали. Наличие МВ с ЛПС подтверждено конфокальной сканирующей микроскопией (Рисунок 3).

Уровень эритроцитарных МВ (CD235⁺) значительно выше у беременных с тяжелой ПЭ по сравнению с беременными с умеренной ПЭ (в 52 раза, $p < 0,05$) и с отсутствием гипертензивного синдрома (в 98 раз, $p < 0,05$) (Рисунок 4).

Статистически значимых различий между содержанием эритроцитарных МВ у беременных с



Рисунок 2. Экспрессия МВ TF⁺ (моноклональные антитела к TF, меченные флуоресцеином (Cloud-Clone, КНР)) в сгустке, лазерная сканирующая микроскопия, шкала 20 мкм (а- тяжелая ПЭ, б- умеренная ПЭ).
Figure 2. Expression of MVs TF⁺ (monoclonal antibodies to TF, labeled with phycoerythrin (Cloud-Clone, China)) in the clot, laser scanning microscopy, 20 μ m scale bar (a- severe PE, b- mild PE).



Рисунок 3. Экспрессия МВ ЛПС⁺ (антитела к ЛПС, меченные флуоресцеином, (Cloud-Clone, КНР)) в сгустке, лазерная сканирующая микроскопия, шкала 20 мкм (а – тяжелая ПЭ, б – умеренная ПЭ).
Figure 3. Expression of MVs LPS⁺ (fluorescein-labeled antibodies to LPS (Cloud-Clone, China)) in the clot, laser scanning microscopy, 20 μ m scale bar (a – severe PE, b – mild PE).

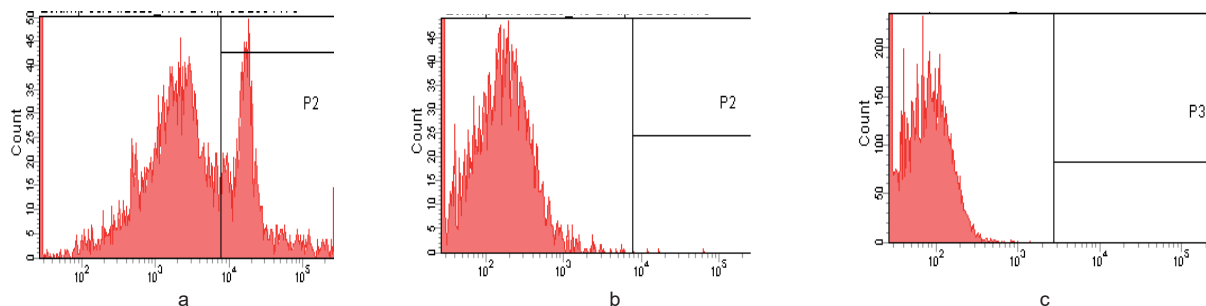


Рисунок 4. Цитофлюорограммы МВ, экспрессирующих CD235⁺ у обследуемых пациенток. (а – тяжелая ПЭ, б – умеренная ПЭ, с – беременные без гипертензивного синдрома).
Figure 4. Cytofluorograms of MVs expressing CD 235⁺ in the examined patients. (a – severe PE, b – mild PE, c – pregnant women without hypertensive syndrome).

умеренной ПЭ и отсутствием гипертензивного синдрома получено не было ($p > 0,05$).

Обнаруженное статистически значимое увеличение уровня плацентарных МВ с тяжелой ПЭ, согласуется с данными отдельных авторов [12], и, на наш взгляд, отражает степень плацентарной дисфункции.

Выявленные в результате исследования данные подтверждают факт, что тяжелая ПЭ является отдельной нозологической формой, вероятнее всего тромботической микроангиопатии, связанной с беременностью. Обнаруженное увеличение количества МВ с тканевым фактором может быть следствием генерализованного повреждения эндотелия, которое является патогенетической основой любой формы ТМА, а также наличия гипертензивного синдрома. Об этом свидетельствует (в 6 раз) увеличение уровня МВ с тканевым фактором у беременных с тяжелой ПЭ ($p < 0,05$). Обнаруженные изменения обуславливают статистически значимое снижение интраоперационной кровопотери в группе пациенток с тяжелой ПЭ также связано с увеличением количества МВ, содержащих ТФ, поскольку ТФ является основным инициатором процесса коагуляции. Однако, выявленное увеличение МВ, содержащих ТФ, по всей видимости свидетельствует о дисфункции системы гемостаза, поскольку появление тканевого фактора в кровотоке способствует потреблению факторов свертывания, в результате чего наступает истощение системы коагуляции, что клинически в нашем исследовании проявлялось отсроченными послеродовыми кровотечениями.

Установленное увеличение уровня эритроцитарных МВ у беременных с тяжелой ПЭ, на наш взгляд, является следствием субклинического повреждения эритроцитов и раздражением эритроидного ростка гемопозза. Причинами увеличения уровня эритроцитарных МВ также может быть гемолиз эритроцитов и анемия, однако, наличие гемолиза исключалось на преаналитическом этапе путем визуальной оценки проб, клинико-лабораторные данные, свидетельствующие о наличии анемии у беременных с тяжелой ПЭ, на момент включения в исследование отсутствовали.

Актуальным остается вопрос об активаторе системного воспалительного ответа при ПЭ. На наш взгляд, системное воспаление может быть связано с участием в патогенезе процесса липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов. В результате исследования нами установлено, что в группе тяжелой и умеренной ПЭ уровень МВ с ЛПС статистически значимо выше, по сравнению с группой беременных без гипертензивного синдрома. При этом наиболее высокие значения обнаружены в группе тяжелой ПЭ. Однако остается открытым вопрос об источнике ЛПС, которым, как уже указывалось выше, может быть кишечник, ротовая полость и мочевыводящие пути. Во время беременности создается ряд условий для увеличения проницаемости кишечного барьера для ЛПС, обсеменения мочевыводящих путей, а высокая частота инфекционных поражений последних во время беременности также создает условия для увеличения попадания ЛПС в системный

кровооток с развитием соответствующих реакций. (На наш взгляд, вопрос источника ЛПС при ПЭ также требует дальнейшего исследования). Совершенно очевидно, что обнаружение МВ, позитивных на ЛПС, у пациенток с ПЭ требует детального дальнейшего исследования для выяснения источника происхождения этих МВ и их роли в патогенезе ПЭ.

Выводы.

При тяжелой преэклампсии обнаружено статистически значимое увеличение уровня плацентарных, эритроцитарных микровезикул, а также микровезикул с ТФ и ЛПС по сравнению с умеренной преэклампсией и беременными без гипертензивного синдрома.

Установленное увеличение уровня плацентарных микровезикул является отражением плацентарной дисфункции на фоне преэклампсии, требующее проведения дальнейших исследований.

Увеличение уровня микровезикул с тканевым фактором обуславливает дисфункцию системы гемостаза у беременных с тяжелой преэклампсией, проявлением которой могут быть послеродовые отсроченные кровотечения.

Увеличение уровня микровезикул с липополисахаридом может быть важным звеном в патогенезе преэклампсии, особенно тяжелой, что обуславливает необходимость уточнения продуцента ЛПС и его локализации, а также санации очагов инфекции, особенно ротовой полости, мочевыводящих путей и кишечника.

***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.*

***Благодарности.** Получение флуоресцентных изображений выполнено при финансировании в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации // Москва, 2021. – 79 с. [Preeklampsiya; Eklampsiya; Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode: Klinicheskie rekomendacii [Preeklampsia; Eklampsia; Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period: Clinical guidelines]. Moskva [Moscow]. 2021; 79 p. (In Russ.)]. Режим доступа (URL): https://cr.minzdrav.gov.ru/schem a/637_1?ysclid=lwqwr88c9d803445769
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Агеев М.Б., [и др.]. Современные возможности транскриптомики в изучении преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2022. – №7. – С.5–12. [Sidorova IS, Nikitina NA, Ageev MB, et al. Sovremennye vozmozhnosti transkriptomiki v izuchenii

- preeklampsii [Modern possibilities of transcriptomics in the study of preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2022; 7: 5–12. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.7.5–12
3. Ren Z, Gao Y, Gao Y, et al. Distinct placental molecular processes associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Theranostics*. 2021; 11 (10): 5028–44. DOI: 10.7150/thno.56141
 4. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Критические формы преэклампсии // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2017. – Т.17, №6. – С.4–8. [Sidorova IS, Nikitina NA. Kriticheskie formy preeklampsii [Critical forms of preeclampsia]. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]. 2017; 17 (6): 4–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/rosakush20171764–8
 5. Макацария А.Д., Акиншина С. В., Бицадзе В. О., [и др.]. Тяжелые акушерские осложнения как проявление тромботической микроангиопатии // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – Т. 64, №5. – С.6–15. [Makacariya AD, Akinshina SV, Bicadze VO, et al. Tyazhelye akusherskie oslozhneniya kak proyavlenie tromboticheskoy mikroangiopatii [Severe obstetric complications as a manifestation of thrombotic microangiopathy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2015; 64 (5): 6–15. (In Russ.)].
 6. Маркова К.Л., Коган И.Ю., Шевелева А.Р., [и др.]. Микровезикулы лейкоцитарного происхождения // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2018. – Т.73, № 6. – С. 378–387. [Markova KL, Kogan IYu, Sheveleva AR, et al. Mikrovezikuly lejkocitarnogo proiskhozhdeniya [Microvesicles of leukocyte origin]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskix nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2018; 73 (6): 378–387. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1031
 7. Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г., [и др.]. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний // *Гены и клетки*. – 2013. – Т.8, № 1. – С.6–11. [Gomzikova MO, Gajfullina RF, Mustafin IG, et al. Membrannye mikrovezikuly: biologicheskie svojstva i uchastie v patogeneze zabolevanij [Membrane microvesicles: biological properties and participation in the pathogenesis of diseases]. *Geny i kletki* [Genes and cells]. 2013; 8 (1): 6–11. (In Russ.)].
 8. Момот А.П., Царигородцева Н.О., Фёдоров Д.В., и др. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала (обзор литературы) // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2020. – Т. 40, № 2. – С.1–14. [Momot AP, Carigorodceva NO, Fyodorov DV, et al. Trombocitarnye mikrovezikuly i ih rol' v obespechenii gemostaticheskogo potentsiala (obzor literatury) [Platelet microvesicles and their role in providing hemostatic potential (literature review)]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* [Siberian Scientific Medical Journal]. 2020; 40 (2): 1–14. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20200201
 9. Мустафин И.Г. Д.М. Зубаиров и его научная школа // *Казанский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 92, № 5. – С.670–671. [Mustafin IG. DM Zubairov i ego nauchnaya shkola [DM Zubairov and his scientific school]. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2011; 92 (5): 670–671. (In Russ.)].
 10. Галеева С.А., Таджибоева Н.А. Роль микровезикул тромбоцитов в патогенезе преэклампсии // *Казанский медицинский журнал*. – 2022. – Т.103, № 4. – С. 641–649. [Galeeva SA, Tadzhiboeva NA. Rol' mikrovezikul trombocitov v patogeneze preeklampsii [The role of platelet microvesicles in the pathogenesis of preeclampsia]. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2022; 103 (4): 641–649. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2022–641
 11. Николаева М.Г., Терехина В. Ю., Кудинов А. В., [и др.]. Роль экстрацеллюлярных везикул различного происхождения в развитии преэклампсии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2021. – Т.76, №3. – С.237–243. [Nikolaeva MG, Terekhina VYu, Kudinov AV, et al. Rol' ekstrakletochnyh vezikul razlichnogo proiskhozhdeniya v razvitii preeklampsii [The role of extracellular vesicles of various origins in the development of preeclampsia]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskix nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2021; 76 (3): 237–243. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1369
 12. Levine L, Habertheuer A, Ram C, et al. Syncytiotrophoblast extracellular microvesicle profiles in maternal circulation for noninvasive diagnosis of preeclampsia. *Sci Rep*. 2020 Apr 14; 10 (1): 6398. DOI: 10.1038/s41598–020–62193–7
 13. Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *Journal of neuroinflammation*. 2019; 16 (1): 180. DOI:10.1186/s12974–019–1564–7
 14. Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood*. 2011; 118 (7): 1952–1961. DOI:10.1182/blood–2011–03–343061
 15. Nightingale T, Cutler D. The secretion of von Willebrand factor from endothelial cells; an increasingly complicated story. *J Thromb Haemost*. 2013; 11 (suppl 1): 192–201. DOI:10.1111/jth.12225
 16. Pawlinski R, Mackman N. Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis. *Thromb Res*. 2010; 125: S70e3. DOI:10.1016/j.thromres.2010.01.042
 17. Thiemermann C, Ruetten H, Wu CC, et al. The multiple organ dysfunction syndrome caused by endotoxin in the rat: attenuation of liver dysfunction by inhibitors of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol*. 1995; 116: 2845–2851. DOI:10.1111/j.1476–5381.1995.tb15935.x
 18. Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Озолиня Л.А. Роль системной эндотоксинемии в патогенезе гестоза // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2013. – №3. – С.40–43. [Bondarenko KR, Mavzyutov AR, Ozolinya LA. Rol' sistemoj endotoksinemii v patogeneze gestoza [The role of systemic endotoxemia in the pathogenesis of gestosis]. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Bulletin of the Russian State Medical University]. 2013; 3: 40–43. (In Russ.)].
 19. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, et al. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *Journal of periodontology*. 2006; 77 (2): 182–188. DOI:10.1902/jop.2006.050020
 20. Huang X, Wang J, Liu J, et al. Maternal periodontal disease and risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2014; 34: 729–735. DOI:10.1007/s11596–014–1343–8

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПОЗДНЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

ПОСТНИКОВА ЛАРИСА БОРИСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8509-7133; профессор, д.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», адрес: Российская Федерация, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22. E-mail: plbreath@mail.ru

СИМУЛИН МИХАИЛ АНДРИЯНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0001-3391-1498, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», адрес: Российская Федерация, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22. E-mail: si.misha@mail.ru

КУБЫШЕВА НАИЛЯ ИСХАКОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5582-5814, д.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Медицинская информатика», Казанский (Приволжский) федеральный университет; адрес: Российская Федерация, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18. E-mail: aibolit70@mail.ru

ГРИГОРЬЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6795-7884, профессор, д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», адрес: Российская Федерация, 603950, г. Нижний Новгород, проспект Гагарина, д. 23. E-mail: grigoreva28@mail.ru

ПОГРЕБЕЦКАЯ ВЕРА АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3677-7052, главный врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», адрес: Российская Федерация, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22. E-mail: mlpu38zamlech@yandex.ru

Реферат. Введение. Гиподиагностика поздней бронхиальной астмы и совершенствование методов ее раннего выявления – важное направление медицины, что связано с ростом числа взрослых пациентов с варьируемыми респираторными симптомами, аллергологическим анамнезом и коморбидным фоном. Представляется целесообразным улучшение ранней диагностики астмы с поздним дебютом у коморбидных пациентов с использованием скрининговых шкал. **Цель исследования.** Оценить риск развития поздней бронхиальной астмы у коморбидных пациентов на основании использования эпидемиологической шкалы астмы у взрослых (A2) и вопроса Европейского сообщества респираторных заболеваний (ECRHS). **Материал и методы.** Обследовано 80 пациентов 59,9±11,6 лет (женщины – 51,3%). Группа 1 – коморбидные больные с установленной астмой, группа 2 – коморбидные пациенты без астмы. Оценивали факторы риска астмы, респираторные симптомы, частоту коморбидных состояний, число эозинофилов крови. Дополнительно для скрининга астмы проводили анкетирование с использованием шкал A2 и ECRHS. Диагностическую значимость опросников для раннего выявления поздней астмы оценивали с помощью ROC-анализа. **Результаты и обсуждение:** Сравнимые пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и приверженности к курению. Более 63% больных группы 1 имели наследственный анамнез по астме и сенсибилизацию к аллергенам в отличие от пациентов группы 2 (0%). Больные обеих групп часто отмечали удушье (группа 1 – 100%, группа 2 – 85,1%), кашель (100% и 57,4%) и свистящие хрипы (69,7% и 38,3%). Среди сопутствующих заболеваний, частота которых между группами была сопоставима ($p>0,05$), преобладали артериальная гипертензия (группа 1 – 66,7%, группа 2 – 59,6%) и ожирение (60,6% и 42,6%). Более 35% пациентов в каждой группе имели хроническую сердечную недостаточность. Наблюдалась тенденция более частого развития сахарного диабета у больных с астмой (30,3% и 12,8%; $p=0,054$). Сумма баллов по шкалам A2 и ECRHS у всех пациентов с астмой превышала 4. В группе 2 по опроснику A2 «Вероятную астму» имели 46,8% больных, по шкале ECRHS – 27,7%. По данным ROC-анализа «Вероятная астма» у больных группы 2 по шкале A2 зафиксирована при сумме баллов > 6 (чувствительность – 100%, специфичность – 82,9%, для анкеты ECRHS > 4 баллов (чувствительность – 87,8%, специфичность – 87,2%). **Заключение.** Определена высокая диагностическая ценность опросников A2 и ECRHS у коморбидных пациентов с респираторными симптомами без астмы. В 30% случаев результаты анкетирования установили в этой категории больных «Вероятную астму».

Ключевые слова: поздняя бронхиальная астма, ранняя диагностика, шкалы A2 и ECRHS.

Для ссылки. Постникова Л.Б., Симулин М.А., Кубышева Н.И. [и др.]. Ранняя диагностика у коморбидных пациентов // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.44–52. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).44-52.

EARLY DIAGNOSIS OF LATE-ONSET BRONCHIAL ASTHMA IN COMORBID PATIENTS

POSTNIKOVA LARISA B., ORCID ID: 0000-0002-8509-7133, Professor, Dr. sc. med., Consulting Physician, City Clinical Hospital No. 38; 22 Chernyshevsky str., 603000 Nizhny Novgorod, Russian Federation. E-mail: plbreath@mail.ru

SIMULIN MICHAIL A., ORCID ID: 0009-0001-3391-1498, internist, City Clinical Hospital No. 38; 22 Chernyshevsky str., 603000 Nizhny Novgorod, Russian Federation. E-mail: si.misha@mail.ru

KUBYSHEVA NAILYA I., ORCID ID: 0000-0002-5582-5814, Dr. sc. bio., Senior Researcher Fellow at the Medical Informatics Research Laboratory, Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlevskaya str., 420008 Kazan, Russian Federation. E-mail: aibolit70@mail.ru

GRIGORYEVA NATALIYA YU., ORCID ID: 0000-0001-6795-7884, Professor, Dr. sc. med., Head of the Department of Clinical Medicine, National Research Lobachevsky State University; 23 Gagarin Prospect, 603950 Nizhny Novgorod, Russian Federation. E-mail: grigoreva28@mail.ru

POGREBETSKAYA VERA A., ORCID ID: 0000-0002-3677-7052, Chief Physician, City Clinical Hospital No. 38; 22 Chernyshevsky str., 603000 Nizhny Novgorod, Russian Federation. E-mail: mlpu38zamlech@yandex.ru

Abstract. Introduction. Underdiagnosis of late-onset bronchial asthma and improvement of methods for its early detection is an important trend in medicine, which is associated with the increasing number of adult patients with variable respiratory symptoms, allergologic history, and comorbid background. It seems reasonable to improve the early diagnosis of late-onset asthma in comorbid patients using screening scales. **Aim.** To assess the risk of late-onset bronchial asthma in comorbid patients, using the Adult Epidemiologic Asthma Scale (A2) and the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) questionnaire. **Material and Methods.** Eighty patients aged 59.9 ± 11.6 (-51.3% of them being female patients) were examined. Group 1: Comorbid patients with the established asthma; group 2: Comorbid patients without asthma. Asthma risk factors, respiratory symptoms, frequency of comorbid conditions, and blood eosinophil count were evaluated. Additionally, questionnaires including A2 and ECRHS scales were used in asthma screening. The diagnostic significance of questionnaires for early detection of late-onset asthma was assessed using ROC analysis. **Results and Discussion:** The patients examined were comparable in age, sex, and adherence to smoking. Over 63% of the group 1 patients had hereditary history of asthma and sensitization to allergens in contrast to the group 2 patients (0%). Patients in both groups frequently reported choking (group 1: 100%, group 2: 85.1%), cough (100% and 57.4%, respectively), and wheezing (69.7% and 38.3%, respectively). Among comorbidities, the frequency of which was comparable between the groups ($p > 0.05$), arterial hypertension (group 1: 66.7%, group 2: 59.6%) and obesity (60.6% and 42.6%, respectively) were predominant. Over 35% of patients in each group had chronic heart failure. There was a trend toward more frequent development of diabetes mellitus in patients with asthma (30.3% and 12.8%; $p = 0.054$). The sum of A2 and ECRHS scale scores exceeded 4 in all patients with asthma. In group 2, "Probable asthma" was reported by 46.8% of patients in the A2 questionnaire and by 27.7% on the ECRHS scale. According to ROC-analysis, "Probable asthma" in the group 2 patients on A2 scale was recorded at the sum of scores > 6 (100% sensitivity and 82.9% specificity) and > 4 scores (87.8% sensitivity and 87.2% specificity) for ECRHS questionnaire. **Conclusions.** High diagnostic value of A2 and ECRHS questionnaires was determined in comorbid patients with respiratory symptoms without asthma. In 30% of cases, the questionnaire results established "Probable asthma" in this category of patients. **Keywords:** late bronchial asthma, early diagnosis, A2 and ECRHS scales. **For reference:** Postnikova LB, Simulin MA, Kubysheva NI, et al. Early diagnosis of late-onset bronchial asthma in comorbid patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 44-52. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).44-52.

Введение. Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, сопровождающееся переменным ограничением скорости воздушного потока и респираторными симптомами, включая свистящее дыхание, одышку, стеснение в груди и кашель, которые могут меняться с течением времени и по интенсивности [1]. Распространенность астмы за последние десятилетия увеличилась и достигла более 399 млн. случаев в мире или 4,3 % населения [2]. Однако, эти показатели колеблются от 1 до 22 % в зависимости от региона и/или возраста пациентов [3]. Наиболее распространена и активно изучается БА (преимущественно аллергическая) у детей. При этом об истинной распространенности астмы среди взрослой популяции судить сложно, хотя установлено ее влияние на увеличение заболеваемости и смертности [4]. По данным российского эпидемиологического исследования распространенность БА у взрослых к 2014 году составила 6,9 % [5]. Первичная заболеваемость БА среди лиц старше 18 лет в России с 2014 года по 2019 год увеличилась на 30,3 % и составила 74,4 случая/100 тыс. населения [6]. Центром по контролю и профилактике заболеваний США установлено, что в американской популяции общая распространенность астмы в 2020 году достигла 7,8 %, причем среди детей составила 5,8 % с преобладанием у взрослых пациентов – 8,4 %.

Неуклонное увеличение продолжительности жизни людей во всем мире, рост хронических заболеваний, супрессия иммунной системы, изменение климата, биоразнообразия, появление новых видов аллергенов являются причинами роста заболеваемости впервые возникающей БА (30–50 %) у взрослых старше 40 лет [7, 8]. В реальной клинической практике на этапе первичной медицинской помощи отмечается гиподиагностика поздней бронхиальной

астмы (ПБА), частота которой в разных странах достигает от 19 % до 73 %, особенно у лиц с другими коморбидными состояниями [9].

Отличительными особенностями ПБА у взрослых является многообразие клинических вариантов, преобладанием незозинофильного воспаления, трудностью в достижении контроля астмы, плохой ответ на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), что нередко требует увеличения суточных доз этих препаратов и/или дополнительных классов лекарственных средств [10, 11]. Среди наиболее изученных факторов риска ПБА выделяют табакокурение, ожирение, хронический стресс, респираторные инфекции, профессиональные вредности, экологически неблагоприятные воздействия, коморбидные состояния [12, 13, 14, 15].

Следует отметить, что современные знания о естественном течении ПБА у взрослых ограничены. В работах Tuomisto L.E. et al. [11, 16] демонстрируется необходимость дальнейших исследований, которые следует направить на разработку программ и инструментов ранней и своевременной диагностики ПБА, а также изучение таких конечных точек как контроль и тяжесть астмы, легочная функция, исход, смертность и влияние коморбидных состояний.

Одним из инструментов скрининга ПБА у взрослых, в том числе, с коморбидным анамнезом, в эпидемиологических исследованиях и условиях клинической практики могут служить многовариантные шкалы (эпидемиологическая шкала астмы у взрослых (A2), вопросник Европейского сообщества респираторных заболеваний (ECRHS) и вопросник Глобальной сети передового опыта по аллергии и астме (GA2LEN) [17]. Данные опросники, основанные на самостоятельном заполнении, просты в использовании, при первичном обращении больного к врачу не требуют дополнительных инструментальных методов и могут служить эффективным

способом предварительного отбора пациентов для дальнейшего специфического обследования, включающая оценку легочной функции.

Предложенная в 2005 году эпидемиологическая шкала астмы A2, включающая 14 опросов, длительно изучалась в эпидемиологических исследованиях для прогнозирования астмы у детей [18]. В 2014 г. данная шкала была доработана и апробирована у взрослых лиц [19]. Вопросник ECRHS (8 вопросов) для определения БА у взрослых валидизирован в Европейском поперечном исследовании, в которое было включено 21 924 человека в возрасте 25 – 44 лет из 18 стран [20].

Подтверждение клинической эффективности многовариантных скрининговых шкал у взрослых для раннего выявления БА было представлено в исследовании Sá-Sousa A. et al., 2019 г. В работе было проанализировано 711 респондентов, из которых 23 % (162 чел.) с установленным диагнозом БА. Участники исследования были случайным образом разделены на когорту деривации (560 чел. (80%) и когорту валидации (151 чел. (20%)). При анализе анкетных данных, при положительном прогностическом значении 85 % или более предполагалось наличие астмы при сумме баллов более 4 [17].

Изучение диагностической эффективности опросников A2 и ECRHS для скрининга БА у российских взрослых пациентов ранее не проводилось. Поэтому **целью настоящего исследования** явилась оценка риска развития ПБА у пациентов с коморбидной патологией на основании предиктивных опросников A2 и ECRHS.

Материал и методы. В открытое проспективное сравнительное исследование включили 80 пациентов в возрасте $59,9 \pm 11,6$ лет ($m - 39$ (48,8%), проходивших стационарное лечение в ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (48 пациентов) и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38, г. Нижний Новгород» (32 больных). Среди критериев включения в исследование были выделены: мужчины и женщины старше > 40 лет с хроническими заболеваниями (БА, артериальная гипертензия (АГ), компенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I и IIА стадии, сахарный диабет (СД), ожирение, гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь (ГЭРБ), аллергический заболевания, пневмония в анамнезе, наличие респираторных симптомов (свистящие хрипы, кашель, одышка, удушье), согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения считали: острые респираторные заболевания, тяжелое обострение и декомпенсация хронических заболеваний (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, пароксизмальные нарушения ритма сердца, ХСН IIБ – III стадии, острое нарушение мозгового кровообращения, дыхательная недостаточность II – III степени, онкологические заболевания, туберкулез и/или другие диссеминированные процессы в легких, психические расстройства, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), отказ пациента от участия в исследовании.

Всех пациентов разделили на 2 группы. Больные с верифицированным диагнозом БА (на основании

клинических рекомендаций [21]) в сочетании с другими хроническими заболеваниями составили группу 1 (контрольная) – $n=33$ (41,3%), возраст $58,9 \pm 10,3$ лет, $m - 45,5\%$. Группа 2 (основная) – 47 (48,7%) пациентов с коморбидными состояниями без БА в возрасте $60,6 \pm 12,5$ лет, $m - 51,1\%$.

У всех обследованных оценивали факторы риска БА (наследственный и аллергологический анамнез, курение), частоту респираторных симптомов (кашель, удушье, одышка, свистящие хрипы) и хронических заболеваний (ГБ, СД, ХСН, ГЭРБ, аллергический ринит, ожирение), абсолютное число эозинофилов в крови.

У пациентов группы 1 определяли уровень контроля БА с помощью опросника ACQ-5, исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирометра (Спиро С-100 (Россия)) с оценкой объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1, %), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, %) и ОФВ1/ФЖЕЛ.

Для скрининга вероятной ПБА у всех пациентов провели анкетирование с самостоятельным заполнением пациентами шкалы A2 и опросника ECRHS [19].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Протокол № 11 от 26 октября 2022 года).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23 (StatSoft Inc., США). Для проверки типа распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде абсолютных значений (n), долей, выраженных в процентах (%), среднего значения (M) и среднеквадратичного отклонения (σ), медианы (Me), первого ($Q1$) и третьего ($Q3$) квартилей. Для определения достоверности различий между двумя независимыми группами количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения двух групп по количественному признаку применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок, для сравнения качественных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Корреляционную связь между признаками оценивали с использованием рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена. Качество полученных при многофакторном анализе моделей оценивали с помощью ROC-анализа и определения значения площади под ROC-кривой (AUC).

Результаты и обсуждение.

В *таблице 1* представлена сравнительная оценка демографических характеристик и клинических признаков в исследуемых группах пациентов с коморбидными состояниями.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, приверженности к табакокурению и частоте сопутствующих заболеваний. В отличие от обследуемых основной группы больные группы 1 с установленной БА в 63,6 % случаях отмечали астму у родственников, в 72,7 % – сенсibilизацию к аллергенам ($p=0,000$).

Демографические характеристики и клинические признаки пациентов с коморбидной патологией

Demographic characteristics and clinical features of the comorbid patients

Характеристики	Все пациенты n=80	группа1 n=33	группа 2 n=47	p
Мужчины, абс/%	39/48,7	15/45,5	24/51,1	0,265
Женщины, абс/%	41/51,3	18/54,5	23/48,9	0,080
Возраст, лет	59,9±11,6	58,9±10,3	60,6±12,5	0,660
Курение, абс/%	35/43,8	12/36,4	23/48,9	0,264
Наследственный фактор, абс/%	21/26,3	21/63,6	0/0	0,000
Сенсибилизация к аллергенам, абс/%	24/30	24/72,7	0/0	0,000
Кашель, абс/%	60/75	33/100,0	27/57,4	0,000
Одышка, абс/%	29/36,3	27/81,8	2/4,3	0,020
Удушье, абс/%	73/91,3	33/100,0	40/85,1	0,000
Свистящие хрипы, абс/%	41/51,3	23/69,7	18/38,3	0,006
Пациенты с числом эозинофилов > 300 кл/мкл крови, абс/%	5/6,3	1/3,0	4/8,5	0,319

Примечание: p –различия между группами

Note: p - differences between groups

Анализ встречаемости респираторных симптомов продемонстрировал их высокую распространенность как у пациентов с подтвержденной астмой, так у больных без БА, несмотря на статистически значимые различия между группами. Так у больных группы 2 наиболее частыми симптомами были удушье (85,1% против 100% в группе 1; $p=0,000$) и кашель (57,4% против 100% соответственно; $p=0,000$). Около 40% пациентов без БА (группа 2) отмечали свистящие хрипы в грудной клетке, относящиеся к наиболее раннему и значимому симптому астмы. В контрольной группе этот симптом определялся в 70% случаев ($p=0,006$). Крайне редко больные группы 2 жаловались на одышку (4,3%), в то время как у больных с установленной астмой этот симптом встречался более чем в 80% случаев ($p=0,000$). Схожие респираторные симптомы (удушье, кашель) в наблюдаемых группах позволили предположить наличие недиагностированной ПБА у части больных основной группы, что согласуется с результатами зарубежных исследований [17].

Увеличение абсолютного количества эозинофилов в крови более 300 кл/мкл зарегистрировано только у 5 (6,25%) пациентов из общего числа обследованных. Эозинофилия в контрольной группе определялась у 1 (3,0%) пациента, в основной группе – у 4 (8,5%), что было сопоставимо между группами ($p=0,319$).

Все пациенты ($n=80$) характеризовались высокой распространенностью (группа 1 – 84,8%, группа 2 – 77,5%) и разнообразием сопутствующих заболеваний. Чаще всего регистрировались АГ (контрольная группа – 66,7%; основная группа – 59,6%), ожирение (60,6% и 42,6% – соответственно) и ХСН (36,4% и 42,6%), что сопоставимо с более ранними зарубежными публикациями [22] (рис. 1).

Тенденцию к более частому развитию СД отметили у больных группы 1 (30,3%) по сравнению с группой 2 (12,8%; $p=0,054$). Не более 6% пациентов в обеих группах имели ГЭРБ. Следует отметить редкую встречаемость аллергического ринита как у взрослых без БА (2,1%), так и у больных с подтвержденной астмой (9,1%). В этом аспекте, полученные нами результаты отличаются от данных зарубежных исследователей, показавших высокую долю аллергических заболеваний у пациентов с ПБА [23, 24].

На рисунке 2 представлены данные распределения пациентов в изучаемых группах с учетом количества коморбидных состояний (≥ 1). По результатам сравнительного анализа у пациентов с установленной БА преобладали 4 (2 раза) и более 5 (в 1,6 раз) хронических заболеваний по сравнению с группой 2 ($p=0,050$ и $p=0,314$). Три коморбидных состояния в равной степени встречались в обеих группах ($p=0,970$).

Две сопутствующие патологии в 1,8 раз чаще отмечались в основной группе ($p=0,311$). Следует подчеркнуть, что статистически значимые различия между группами установлены только при наличии 4 различных заболеваний у одного пациента.

Учитывая высокую распространенность респираторных симптомов у коморбидных больных основной группы и сопоставимость по частоте хронических заболеваний в обеих группах, мы предположили вероятность развития ПБА у части пациентов группы 2. В качестве скрининговых инструментов для раннего выявления БА использовали опросники А2 и ECRHS, предложенные и валидизированные зарубежными экспертами [17].

По результатам 2 этапа исследования у всех пациентов с установленным диагнозом БА на основании проведенного анкетирования пороговое

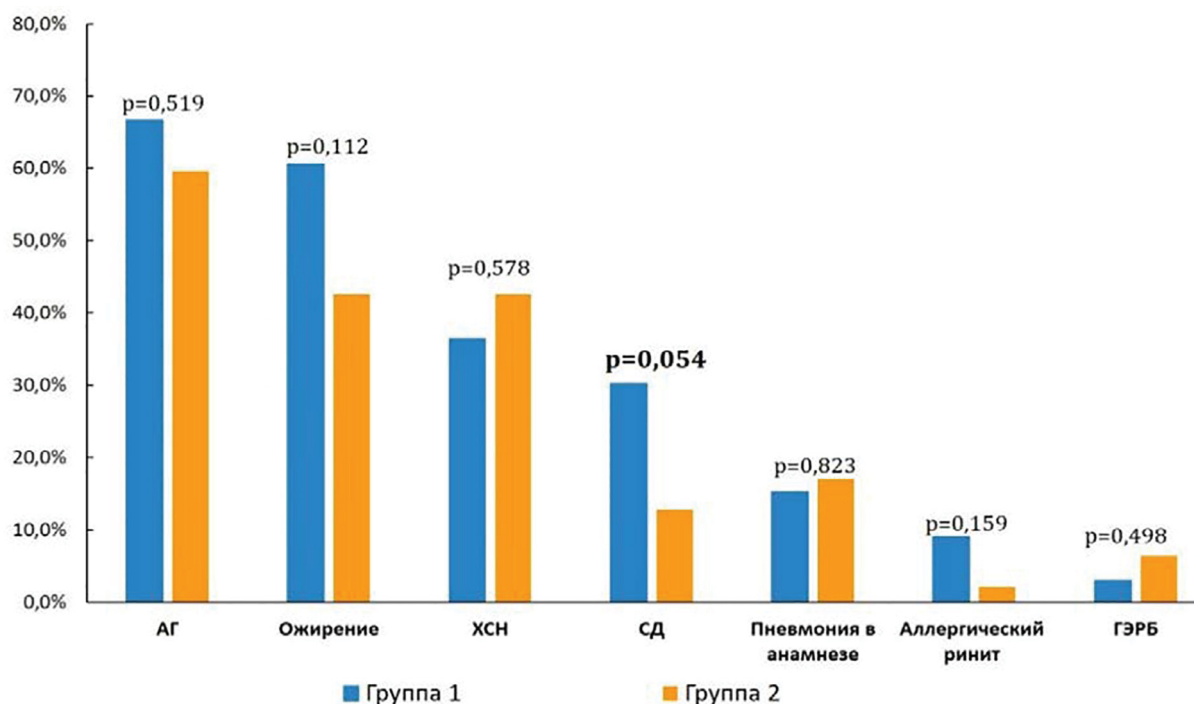


Рисунок 1. Частота сопутствующих заболеваний в исследуемых группах больных.

Примечание: p – различия между группами, АГ – артериальная гипертензия, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Figure 1. Frequency of comorbidities in the study groups of patients.

Note: p – differences between groups, AH – arterial hypertension, GERD - gastroesophageal reflux disease, DM – diabetes mellitus, CHF – chronic heart failure

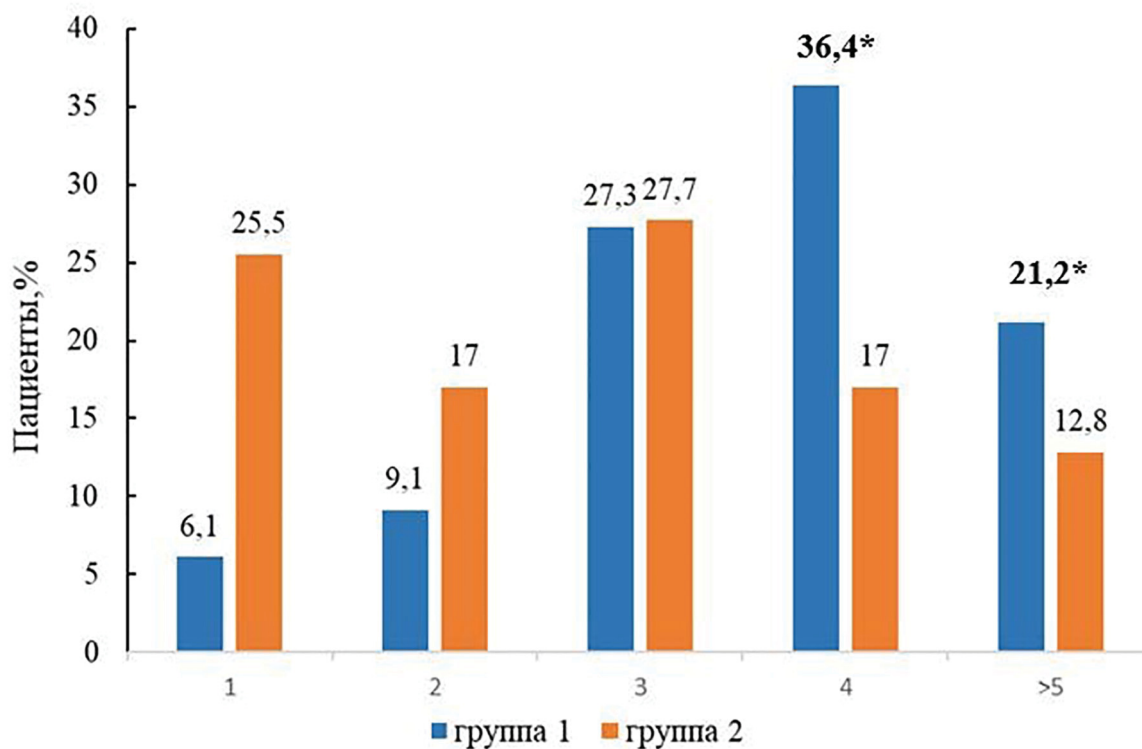


Рисунок 2. Распределение пациентов (%) в исследуемых группах в зависимости от количества хронических заболеваний.

Примечание: * – статистически значимые различия между группами

Figure 2. Distribution of patients (%) in the study groups by the number of chronic diseases.

Note: * - statistically significant differences between groups

значение суммы баллов было более 4, что подтверждает вероятную астму (A2 – 11,6±2,3 баллов, ECRHS – 6,4 ± 1,5 баллов). Отмечено, что увеличение суммы баллов ≥ 4 по результатам анкетирования в контрольной группе имело умеренную линейную зависимость с неконтролируемым течением астмы (ACQ-5 – 3,8±0,7 баллов) – $r = +0,659$; $p = 0,000$ (табл. 2). Корреляционных связей между суммой баллов для обоих скрининговых опросников и параметрами ФВД не определялось (ОФВ1 – 65,1±22,2%; ФЖЕЛ – 71,8±20,1%; ОФВ1/ФЖЕЛ – 0,922±0,1).

Медиана суммы баллов по шкале A2 у пациентов основной группы составила 4 (2; 6) ($p=0,002$ – по сравнению с группой 1), по опроснику ECRHS – 2 (1; 4) ($p=0,000$).

Анализ результатов анкетирования у пациентов с основной группы представлен на рисунке 3. Анкетирование по шкале A2 в группе 2 установило сумму 0 – 1 баллов у 17,0% пациентов, что исклю-

чает наличие БА, сумму 2 – 3 балла имели 36,2% респондента – «Возможная астма» и ≥ 4 баллов определяли в 46,8% случаев – «Вероятная астма».

Результаты анкетирования с помощью опросника ECRHS были сопоставимы со шкалой A2 по частоте отсутствия БА (ECRHS – 14,9%; A2 – 17,0%). С другой стороны, по результатам применения опросника ECRHS преобладала доля пациентов в группе 2 в категории «Возможная астма» (57,4% против 36,2% – шкала A2), а категория «Вероятная БА» по опроснику ECRHS прогнозировалась у меньшего процента респондентов (27,7% против 46,8% – шкала A2).

С целью уточнения частоты развития ПБА у коморбидных пациентов основной группы провели оценку относительного риска развития астмы по сравнению с контролем (табл. 3).

Было отмечено, что относительный риск развития БА с поздним дебютом по шкале A2 у коморбидных пациентов без астмы составил 26,7% ($p =$

Таблица 2

Корреляционные связи между суммой баллов скрининговых шкал A2 и ECRHS, опросником ACQ-5 и показателями функции внешнего дыхания у пациентов с БА

Table 2

Correlations between the sum of scores of A2 and ECRHS screening scales, the ACQ-5 questionnaire, and respiratory function indicators in patients with bronchial asthma

	A2 r	A2 p	ECRHS R	ECRHS p
ACQ-5	+0,659	0,000	+0,565	0,001
ОФВ1	-0,011	0,950	-0,004	0,984
ФЖЕЛ	+0,141	0,435	+0,133	0,462
ОФВ1/ФЖЕЛ	-0,248	0,163	-0,252	0,158

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – различия между группами
Note: r – correlation coefficient; p – differences between the groups

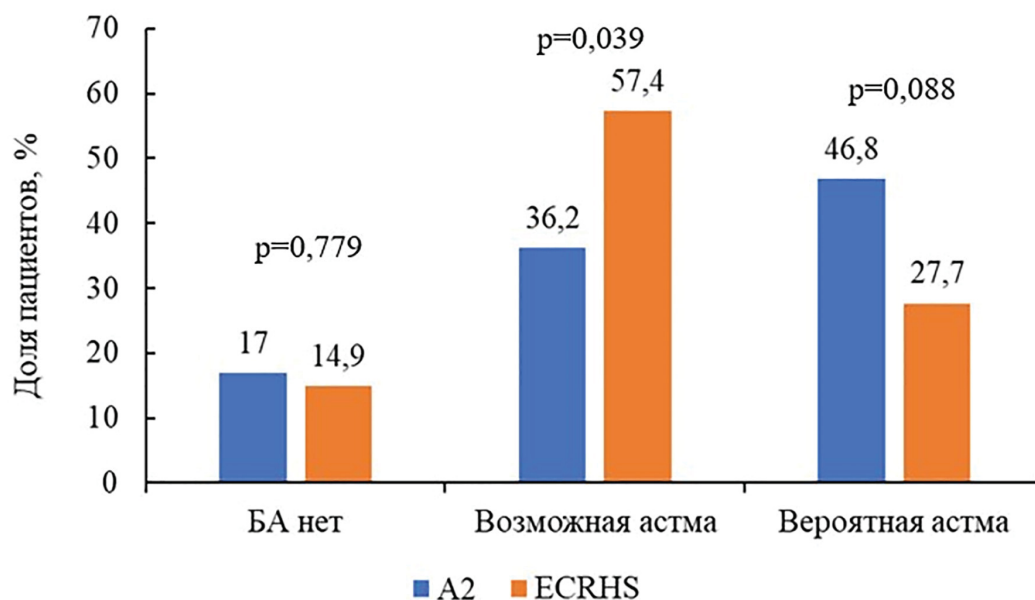


Рисунок 3. Прогнозирование ПБА у взрослых пациентов основной группы на основании скрининговой шкалы A2 и предиктивного опросника ECRHS.

Примечание: p – различия между группами.

Figure 3. Prediction of late-onset asthma in adult patients in the core group based on the A2 screening scale and the ECRHS pre-test questionnaire

Note: p – differences between groups

Относительный риск развития поздней БА у коморбидных пациентов основной группы по результатам скрининговых опросников A2 и ECRHS

Table 3

Relative risk of developing late asthma in the core group comorbid patients, based on the A2 and ECRHS screening questionnaires

	Группа 1	Группа 2	ОР; 95% ДИ	p
A2, баллы (Me Q1; Q3)	12 (10; 14)	4 (2; 6)	0,733 (0,591 – 0,910)	0,001
ECRHS, баллы (Me Q1; Q3)	6 (5; 8)	2 (1; 4)	0,700 (0,525 – 0,933)	0,000

Примечание: ОР – относительный риск, p – различия между группами, медианы (Me), первый (Q1) и третий (Q3) квартили; 95% ДИ – 95%-ый доверительный интервал для величины сравнительного эффекта не включая 1,0, т.е. различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Note: OR — relative risk, p – differences between groups, medians (Me), first (Q1) and third (Q3) quartiles; 95% CI - 95% confidence interval for comparative effect size not including 1.0, i.e. differences between groups are reliable ($p < 0.05$).

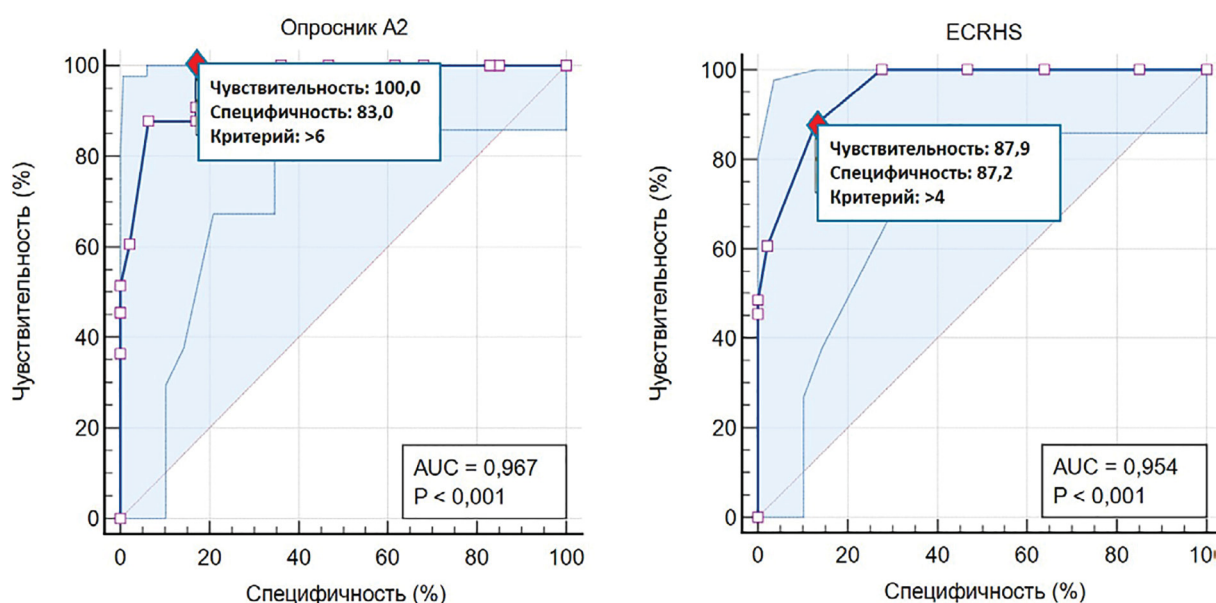


Рисунок 4. ROC-кривые для шкалы A2 и опросника ECRSH в диагностике поздней бронхиальной астмы.
Figure 4. ROC-curves for A2 scale and ECRSH questionnaire in the diagnosis of late-onset asthma.

0,001) по сравнению с контрольной группой (100%), а по опроснику ECRHS – 30,0% ($p = 0,001$).

Для подтверждения диагностической значимости опросников A2 и ECRHS для раннего выявления ПБА был проведен ROC-анализ. На квадратной диаграмме для каждого опросника строили ROC-кривую, определяли пороговую точку отсечения с максимальной специфичностью и чувствительностью теста, а также площадь под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve) (рис. 4).

Диагностическая значимость для скрининговой шкалы A2 при сумме баллов > 4 имела чувствительность 100%, а специфичность – лишь 53,9%. Площадь под ROC-кривой (AUC) – составила 96,7% (0,967). Однако более высокая специфичность (82,9%) при сохранении чувствительности 100% для категории «Вероятная астма» по шкале A2 у коморбидных пациентов основной группы установлена при сумме баллов (точка отсечения) > 6 . Индекс Юдена для данного показателя равен 0,829.

Диагностическое пороговое значение суммы баллов для опросника ECRHS для подтверждения вероятной астмы в группе 2 соответствовал пороговому значению > 4 баллов с чувствительностью 87,8% и специфичностью 77,2%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 95,4% (0,954). Индекс Юдена для данного показателя равен 0,751.

Площадь AUC для опросников A2 и ECRHS составила 96,7% (0,967) и 95,4% (0,954) соответственно, что соответствует хорошему качеству регрессионной модели.

В исследовании Sá-Sousa A. et al. 2019, несмотря на высокие показатели точности и специфичности шкалы A2 и опросника ECRHS, при их сравнении было обнаружено, что оценка шкалы A2 показывает лучшие отличительные свойства, внутреннюю согласованность и меры диагностической точности. На основании положительного прогностического значения 85% или более, предполагалось наличие астмы при сумме баллов более 4 [17]. Полученные

нами данные сопоставимы с результатами данного исследования. Однако нами была установлена более высокая специфичность при сумме баллов ≥ 6 для шкалы A2.

Таким образом, сравнение коморбидных пациентов старше 40 лет с ранее установленной БА и без астмы, имеющих высокую частоту респираторных симптомов, низкую долю эозинофилии, схожий спектр сопутствующих заболеваний позволил нам рассмотреть вероятность развития ПБА у части больных основной группы. Использование валидизированных вопросников A2 и ECRHS с оценкой относительного риска развития астмы и ROC-анализа позволили сделать заключение о наличии «Вероятной БА» не менее, чем у 30 % пациентов с коморбидными состояниями без астмы в анамнезе.

Настоящее пилотное исследование имеет несколько сильных сторон: применен сравнительный анализ коморбидных пациентов с установленной астмой и без нее с респираторными симптомами сопоставимых по полу, возрасту, эозинофильному профилю, спектру и частоте хронических заболеваний с целью обоснования целесообразности анкетирования для скрининга БА; впервые у российских пациентов оценили значимость скрининговых опросников A2 и ECRHS для ранней диагностики «Вероятной ПБА».

Слабые стороны нашей работы включают: пилотный характер исследования, небольшую выборку пациентов, что могло повлиять на результаты статистического анализа; включение в исследование пациентов с обострением БА; отсутствие мониторинга пиковой скорости выдоха, исследования функции внешнего дыхания и бронхолитического теста, определения уровня общего IgE у больных основной группы. При этом мы применили инструмент анкетирования для выделения пациентов с коморбидными состояниями и респираторными симптомами, которым необходимы специальные методы диагностики для подтверждения или исключения БА.

Следовательно, прежде чем экстраполировать наши результаты по диагностической значимости опросников A2 и ECRHS для скрининга ПБА у коморбидных пациентов с респираторными симптомами, необходимы исследования с большим числом пациентов и последующим использованием специальных методов верификации астмы.

Заключение. Настоящее исследование демонстрирует, что не менее 30 % пациентов старше 40 лет с респираторной симптоматикой и полиморбидностью могут иметь вероятную ПБА. Несмотря на то, что представленные результаты нуждаются в подтверждении астмы с помощью специальных диагностических методов, установленная высокая чувствительность и специфичность скрининговых опросников A2 и ECRHS позволяет рекомендовать их в качестве инструмента для улучшения отбора пациентов, требующих верификации астмы.

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. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008; 31 (1): 143-178. DOI: 10.1183/09031936.00138707
2. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr.* 2019; 7: 246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246
3. Schiffers C, Wouters EF, Breyer-Kohansal R, et al. Asthma Prevalence and Phenotyping in the General Population: The LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) Study. *J Asthma Allergy.* 2023; 16: 367-382. DOI: 10.2147/JAA.S402326
4. He X, Cheng G, He L, et al. Adults with current asthma but not former asthma have higher all-cause and cardiovascular mortality: a population-based prospective cohort study. *Sci Rep.* 2021; 11: 1329. DOI: 10.1038/s41598-020-79264-4
5. Chuchalin AG, Khaltayev 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; 9: 963-974. DOI: 10.2147/COPD.S67283
6. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2022. – Т.32, №5 – С. 651–660. [Bystritskaya EV, Bilichenko TN. Obzor obshchej zaboлеваemosti naseleniya Rossijskoj Federacii bronhial'noj astmoj [Review of the overall incidence of bronchial asthma in the Russian Federation]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2022; 32 (5): 651-660. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660
7. Li J, Ye L, She J, Song Y. Clinical Differences between Early - and Late-Onset Asthma: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Can Respir J.* 2021; 2021:8886520. DOI: 10.1155/2021/8886520
8. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances And Highlights In Asthma In 2021. *Allergy.* 2021; 76: 3390-3407. DOI: 10.1111/all.15054
9. Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BK. A Renewed Charter: Key Principles to Improve Patient Care in Severe Asthma. *Breathe.* 2019; 15: 20-27. DOI: 10.1183/20734735.0362-2018
10. Toppila-Salmi S, Lemmetyinen R, Chanoine S, et al. Risk Factors For Severe Adult-Onset Asthma: A Multi-Factor Approach. *BMC Pulmonary Medicine.* 2021; 21: 214 DOI: 10.1186/s12890-021-01578-4
11. Ilmarinen P, Pardo A, Tuomisto LE, et al. Long-Term Prognosis Of New Adult-Onset Asthma In Obese Patients. *Eur Respir J.* 2021; 57: 2001209. DOI: 10.1183/13993003.01209-2020
12. Baek EJ, Jung HU, Ha TW, et al. Genome-Wide Interaction Study Of Late-Onset Asthma With Seven Environmental Factors Using A Structured Linear Mixed Model In Europeans. *Front Genet.* 2022; 13: 765502. DOI: 10.3389/fgene.2022.765502
13. Thomson NC, Polosa R., Sin GG. Cigarette Smoking and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (11): 2783-2797. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.04.034
14. Sharma S, Tasnim N, Agadi K, et al. Vulnerability For Respiratory Infections In Asthma Patients: A Systematic Review. *Cureus.* 2022; 14 (9): e28839. DOI: 10.7759/cureus.28839

15. Quirce S, Heffler E, Nenasheva N, et al. Revisiting Late-Onset Asthma: Clinical Characteristics and Association with Allergy. *J Asthma Allergy*. 2020; 13: 743-752. DOI: 10.2147/JAA.S282205
16. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Kankaanranta H. Phenotypes, risk factors, and mechanisms of adult-onset asthma. *Mediators. Inflamm*. 2015; 2015: 514868. DOI: 10.1155/2015/514868
17. Sá-Sousa A, Pereira AM, Almeida R, et al. Adult Asthma Scores-Development And Validation Of Multivariable Scores To Identify Asthma In Surveys. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7 (1): 183-190. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.0
18. Smit HA, Pinart M, Antó JM, et al. Childhood asthma prediction models: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 973-984. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00428-2
19. Sá-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, et al. Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clin Transl Allergy*. 2014; 4: 24; DOI: 10.1186/2045-7022-4-24
20. Pekkanen J, Sunyer J, Anto JM, Burney P on behalf of the European Community Respiratory Health Study (ECRHS). *Eur Respir J*. 2005; 26: 28-35. DOI: 10.1183/09031936.05.00120104
21. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., [и др.]. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению; Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество», Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, No 3. – С.393-447. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR et al. Bronxial`naya astma: federal`ny`e klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu; Mezhregional`naya obshchestvennaya organizaciya «Rossijskoe respiratornoe obshchestvo», Rossijskaya asociaciya allergologov i klinicheskikh immunologov, Soyuz pediatrov Rossii. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma; Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society”, Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, The Union of Pediatricians of Russia]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2022; 32 (3): 393-447. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
22. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999; 14: 902–907. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x
23. Mendy A, Mersha TB. Comorbidities in childhood-onset and adult-onset asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022; 129 (3): 327-334. DOI: 10.1016/j.anai.2022.05.005. DOI: 10.1016/j.anai.2022.05.005
24. Quirce S, Heffler E, Nenasheva N, et al. Revisiting late-onset asthma: clinical characteristics and association with allergy. *J Asthma Allergy*. 2020; 13: 743–752. DOI: 10.2147/JAA.S282205

МЕТОДОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: обзор литературы

ГАЛЯУТДИНОВ ГЕНШАТ САЛЯХУТДИНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7403-0200, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии, декан лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: galgen077@mail.ru
ЖИДЯЕВСКИЙ АЛЕКСАНДР ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4245-5201, канд. мед. наук, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: zhidyavskij@mail.ru
ГАЛЕЕВА ШАМИЛЯ ШАМИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8654-1112, врач-терапевт отделения терапии, ГАУЗ «Клиника медицинского университета» г. Казани, 420108, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Шарифа Камала, 12. E-mail: g.s.0101@yandex.ru

Реферат. Введение. Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной аритмией, которой отводится значимая медицинская и социально-экономическая роль в современном здравоохранении. Большинство пациентов с фибрилляцией предсердий сообщают о симптомах, которые могут привести к снижению качества жизни и функционального статуса. Оценивая тяжесть пациента, лечащий врач опирается на данные инструментальных методов обследования, физикального осмотра, наличие осложнений заболевания, но тем не менее, кроме объективных данных, важным для лечебного процесса является субъективная оценка человеком своего состояния. На наш взгляд, ключевым является наличие простых, понятных и доступных для пациентов инструментов по оценке влияния симптомов заболевания на его самочувствие, физическую активность, профессиональную и непрофессиональную деятельности, а также психоэмоциональное состояние. В литературе приводятся множество шкал и опросников, созданных для удобства контакта врача и пациента. **Цель:** изучить преимущества и недостатки имеющихся методов оценки симптомов, качества жизни и функционального состояния пациентов с фибрилляцией предсердий. **Материалы и методы.** При подготовке обзора был использован метод поиска литературы по базам данных PubMed. **Результаты и их обсуждение.** За несколько лет были созданы различные методы оценки тяжести фибрилляции предсердий. Каждый из инструментов в различной степени оценивает симптомы заболевания, их влияние на физическое состояние, работоспособность, бытовые действия, психоэмоциональное состояние человека и другие аспекты жизни. **Выводы.** Для адекватной оценки тяжести заболевания, отслеживания динамики и дальнейшей коррекции тактики ведения пациента с фибрилляцией предсердий рациональным было бы создание метода, позволяющего всесторонне, а также субъективно и объективно оценить тяжесть аритмии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тяжесть фибрилляции предсердий, бремя фибрилляции предсердий, качество жизни, обзор.

Для ссылки: Галаяутдинов Г.С., Жидяевский А.Г., Галеева Ш.Ш. Методология определения выраженности симптомов у пациентов с фибрилляцией предсердий: обзор литературы // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С. 53–58. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).53-58.

INFORMATION ON METHODS AND INSTRUMENTS FOR ASSESSING SYMPTOMS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: a literature review

GALYAUTDINOV GENSHAT S., ORCID ID: 0000-0001-7403-0200, Dr. sc. med., Professor at the Department of Hospital Therapy, Dean of the Faculty of Medicine, Kazan State Medical University, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: galgen077@mail.ru

ZHIDYAEVSKIY ALEXANDER G., ORCID ID: 0000-0002-4245-5201. Cand. sc. med, Assistant Professor, Department of Psychiatry and Medical Psychology, Kazan State Medical University, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. E-mail: zhidyavskij@mail.ru

GALEEVA SHAMILYA S., ORCID ID: 0000-0001-8654-1112. Therapist at the Department of Therapeutics, Clinic of the Medical University, 12 Sharif Kamal str., 420108 Kazan, Russia. E-mail: g.s.0101@yandex.ru

Abstract. Introduction. Atrial fibrillation is the most common arrhythmia of high medical and socio-economic importance. Most patients with atrial fibrillation report symptoms that can lead to decreasing their quality of life and functional status. When assessing the severity of the patient condition, the attending physician relies on data obtained by instrumental examination methods, physical examination, and the presence of complications of the disease; however, in addition to objective data, the patient's subjective assessment of their condition is also important for treatment. In our opinion, the key is the availability of simple and understandable tools for patients to assess the impact of symptoms on their well-being, physical activity, professional and non-professional activities, as well as their psycho-emotional state. The literature contains many scales and questionnaires developed for the convenience of the physician-patient contact. **Aim.** To examine the advantages and disadvantages of available methods for assessing atrial fibrillation patients' symptoms, quality of life, and functional statuses. **Materials and Methods.** To perform the literature analysis, we used international

database PubMed. **Results and Discussion.** Over the years, various methods have been developed to assess the severity of atrial fibrillation. Each of the tools assesses to varying degrees the symptoms of the disease and their impact on the patients' physical conditions, performance, everyday activities, psycho-emotional states, and other aspects of life. **Conclusions.** To adequately assess the severity of the disease, monitor the dynamics, and further correct the surveillance of a patient with atrial fibrillation, it would be reasonable to develop a method allowing a comprehensive, subjective, and objective assessment of the severity of arrhythmia.

Keywords: atrial fibrillation; severity of atrial fibrillation; burden of atrial fibrillation; quality of life; review.

For reference: Galyautdinov GS, Zhidyayevskij AG, Galeeva SS. Information on methods and instruments for assessing symptoms in patients with atrial fibrillation: a literature review. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 53-58. **DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(3).53-58.

Введение. В странах, входящих в Европейский Союз, распространенность фибрилляции предсердий (ФП) у взрослых старше 55 лет составляла 8,8 млн в 2010 году и, по прогнозам, увеличится до 17,9 млн миллионов к 2060 году [1]. По сведениям Исследования глобального бремени болезней, в 2020 г. (Global Burden of Disease Study 2020) во всем мире 50,00 млн. человек имели ФП/трепетание предсердий [2]. По оценкам экспертов, общее число смертей в мире от ФП в 2020 г. составило 0,33 миллиона [3]. Хотя инсульт является наиболее опасным осложнением ФП, клиническое исследование RE-LY показало, что он является причиной только примерно 7,0% смертей при ФП. На долю внезапной сердечной смерти приходится 22,25%, прогрессирующей сердечной недостаточности – 15,1%, и на смерть, не связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, – 35,8% [4]. В систематических обзорах ФП ассоциировалась с ограничением физических возможностей, субъективной оценкой плохого состояния здоровья [5] и снижением качества жизни [6].

Наряду с объективной диагностикой, важным для взаимопонимания врача и пациента, а также успешности медикаментозной терапии является субъективный взгляд пациента на свое заболевание [7].

Настоящее исследование предпринято с целью систематизации знаний о способах оценки выраженности симптомов у пациентов с ФП.

Материалы и методы. Для анализа литературы использовались источники из международной базы данных PubMed, а также отечественной библиотечной системы eLibrary, базы патентов и изобретений.

Результаты и их обсуждение.

На сегодняшний день становится ясно, что для пациента с любым соматическим заболеванием важным являются не только физические симптомы, но и влияние этого заболевания на повседневную жизнь и активность, социальный, психоэмоциональный и другие компоненты жизни [8]. К таким заболеваниям относится и ФП. Самыми частыми симптомами при данном виде аритмии являются сердцебиение, одышка, утомляемость/астения, головокружение, и многие другие, которые встречаются реже [9].

В клинической практике врач может столкнуться с тем, что пациенты не в состоянии самостоятельно описать беспокоящие их симптомы или оценить их значение на качество жизни, поэтому в помощь обеим участникам лечебного процесса приходят различные опросники, визуальные шкалы, анкеты, предполагающие подсчет полученных результатов и дальнейший их анализ лечащим врачом.

В течение продолжительного времени предпринимались попытки создания измерительных инструментов, позволяющих произвести оценку тяжести (бремени) аритмии для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такие инструменты были созданы и для пациентов с ФП. В данном литературном обзоре приведены характеристики доступных в литературе опросников и шкал для оценки тяжести этого нарушения ритма сердца. В одних оцениваются только физические симптомы, которые могут беспокоить пациента с ФП, в других – как физические симптомы, так и внутренние переживания, связанные с аритмией, психоэмоциональный и другие компоненты жизни пациента.

Хотелось бы отдельно упомянуть об особенностях терминологии касательно «бремени ФП» в Европейских рекомендациях по ФП 2020 года. Подчеркивается, что понятия «бремя ФП» («AF burden») и «тяжесть ФП» («burden of AF») отличаются. Первое определяется как общее время, проведенное в состоянии тахикардии или субклинической ФП в течение определенного периода мониторинга; а второе – относится к последствиям ФП. [10] Мы же в своей статье, ссылаясь на вышеупомянутые шкалы и опросники, имели в виду клиническую тяжесть ФП, оценку бремени заболевания, которое возлагается на пациента с ФП.

Wyse DG. в 2004 г. подчеркивал, что «схема количественной оценки симптомов мерцательной аритмии была бы очень полезна для ведения пациентов у постели больного и в качестве конечной точки исследований лечения мерцательной аритмии». Автор подчеркнул, что от 80% до 90% пациентов, у которых ФП подтверждена электрокардиографией, имеют симптомы, по крайней мере, некоторое время. При этом первый и основной принцип выбора конечных точек заключается в том, что они должны быть клинически значимыми. Клиническая значимость конечной точки означает, что она тесно связана с целью терапии. Ссылаясь на работы других исследователей, он отметил, что симптомы возникают с разной частотой и интенсивностью у разных групп пациентов (по форме ФП, возрасту, полу и др.) [9].

Среди найденных нами в литературе способов оценки тяжести ФП есть инструменты, оценивающие физические симптомы, а также те, что наряду с клиническими проявлениями оценивают качество жизни и психоэмоциональный фон пациента с ФП.

Самой широко используемой шкалой по оценке бремени ФП является шкала EHRA, которая была создана в 2007 году по рекомендации согласованной конференции, организованной German Atrial

Fibrillation Competence NETwork и Европейской ассоциацией сердечного ритма (EHRA). Необходимость создания подобной шкалы возникла в связи с отсутствием простого инструмента для оценки клинической значимости симптомов и дальнейшего решения вопроса о лечении. Целью EHRA является предоставление конкретной, но простой количественной оценки симптомов, которые связаны с функциональными последствиями ФП. Пациент оценивает симптомы именно на момент времени, когда он чувствует аритмию [11].

В 2014 г. создатели шкалы EHRA сравнили свою классификацию с тремя инструментами оценки качества жизни. Первое – с опросником «Влияние мерцательной аритмии на качество жизни» (AFEQT), второе – с двумя компонентами опросника EQ-5D (Euro-QoL 5-Dimensional questionnaire) пользы, связанной со здоровьем, которые можно использовать для расчета экономической эффективности, и третье – с визуально-аналоговой шкалой (ВАШ), которая демонстрирует собственную оценку состояния здоровья пациентов. По результатам работы они предложили простую модификацию своей шкалы [модифицированный EHRA (mEHRA)] для улучшения распознавания момента принятия решения о лечении. Если в шкале EHRA симптомы были поделены на четыре класса, то в mEHRA – на пять, где симптомы 2 класса (“нормальная повседневная активность не нарушена”) поделены еще на два подкласса: а (“и симптомы не причиняют неудобств пациенту”) и b (“но симптомы причиняют неудобства пациенту”). Это обеспечивает лучшее различие пациентов с симптомами легкой и средней степени тяжести. Пациенты с легкими симптомами, которые они не считают беспокоящими (2a), имеют качество жизни, сравнимое с бессимптомными пациентами, что позволяет предположить, что они не являются подходящими кандидатами для вмешательства. Шкала mEHRA имеет четкое разделение по полезности для здоровья для оценки экономической эффективности вмешательств, таких как абляция, где симптомы класса 2b являются подходящим порогом лечения [12]. Использование модифицированной шкалы EHRA рекомендуется действующими федеральными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий «для назначения лечения, ориентированного на снижение симптоматики и длительного наблюдения за качеством жизни пациентов для оценки симптомов, связанных с ФП», имея уровень доказательности IB [13]. Эти две шкалы краткие и широко используются для классификации ФП, однако они оценивают лишь субъективные ощущения пациента касательно симптомов без влияния на другие сферы жизни, а также в ней не учитываются объективные данные, оцениваемые врачом. Кроме того, в шкалах не приводятся конкретные виды физической активности для более понятной интерпретации пациентом.

Попытки создания шкал оценки тяжести заболеваний были предприняты еще в прошлом веке,

однако не сразу речь шла о пациентах с конкретной нозологией, в частности с ФП. Например, “Функциональный класс по шкале конкретной активности”, опубликованный в 1981 г. в журнале *Circulation*, который представлял из себя цепочку из 5 вопросов о переносимости различных по интенсивности и виду физических нагрузок без возникновения симптомов, которые измерялись “метаболическими эквивалентами активности”. По итогу определялся один из четырех функциональных классов. Эта шкала часто используется в исследованиях по ФП, но охватывает сердечно-сосудистые заболевания в целом [14]. Данная шкала вероятно удобна для понимания пациентом, поскольку в ней приводятся конкретные виды физической активности (от спортивных игр до ежедневных бытовых действий), но она не оценивает психоэмоциональный компонент жизни с аритмией.

В 1992 г. был создан опросник SF-36 (Short form 36 health survey questionnaire), также известный как Medical Outcome Study Short-Form Health Survey (MOS-SF 36) – новый инструмент для измерения восприятия здоровья населением в целом. Он оказался прост в использовании, приемлем для пациентов и соответствует строгим критериям надежности и валидности. Опросник был получен при исследовании 1980 пациентов в возрасте от 16 до 74 лет, выбранных случайным образом. SF-36 был нормирован для больных с различными хроническими заболеваниями (с выделением групп по полу и возрасту) и является неспецифическим для оценки качества жизни. Он включает 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 соответствуют полному здоровью. Формирование шкал позволяет оценить два интегральных показателя, характеризующих качество жизни (КЖ): «физический компонент здоровья» (Physical health – PH) и «психологический компонент здоровья» (Mental health – MH). Результаты представляются в виде оценок в баллах по всем 8 шкалам, где более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. [15]. Русскоязычная версия опросника SF-36 доступна в Интернете [16]. Пациенты, на которых проводилось исследование имели разные заболевания, к тому же возрастная когорта очень широкая, а ведь известно, что ФП является аритмией людей второй половины жизни [17]. Все это на наш взгляд не позволяет экстраполировать ее данные сугубо на пациентов с ФП.

Со временем появились более краткие версии опросника SF-36: SF-8, SF-6, SF-12 [18, 19]. Данные по пациентам с ФП были получены с использованием SF-12 или SF-12v2 [20].

В 2003 г. был опубликован опросник AFQLQ (Atrial Fibrillation Quality of Life Questionnaire), который стал результатом опроса 205 пациентов с ФП о психических аспектах и ограничениях в повседневной жизни. Опросник включает 26 вопросов, затрагивающих

тему эмоциональной сферы, физической активности пациента и симптомов аритмии. Опросник считается эффективным инструментом для определения стратегии лечения мерцательной аритмии, однако он доступен только на японском языке [21].

В 2006 г. Канадское сердечно-сосудистое общество создало шкалу CCS-SAF (The Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation). Целью авторов было создать простую, краткую и удобную шкалу тяжести ФП для облегчения общения с врачом и принятия решений о лечении. Оценка CCS-SAF определяется с использованием трех шагов. Первый шаг – это документирование возможных симптомов, связанных с ФП (сердцебиение, одышка, головокружение/обморок, боль в груди, слабость/усталость). Второй шаг – определение соотношения симптом-ритм. Третий шаг – оценка влияния этих симптомов на повседневную функцию пациента и качество жизни. Оценки CCS-SAF варьируются от 0 (бессимптомное течение) до 4 (тяжелое влияние симптомов на качество жизни и повседневную активность). Пациенты также классифицируются по типу ФП (пароксизмальная или персистирующая/постоянная). Эта шкала аналогична функциональному классу стенокардии CCS [22]. CCS-SAF по принципу сходна с оригинальной и модифицированной шкалами EHRA, дополнительно оценивая влияние симптомов на качество жизни, однако не оценивает психоэмоциональный компонент жизни пациентов с ФП, а также объективные данные.

В 2009 г. была опубликована краткая шкала оценки симптомов у пациентов с персистирующей ФП. Шкала содержит 7 вопросов о симптомах ФП, влиянии ФП на работоспособность и повседневную активность, а также тревожность по поводу аритмии, но отсутствует интерпретация объективных данных пациента. Была обнаружена хорошая корреляция со всеми соответствующими доменами SF-36 и соответствующими вопросами шкалы SCL (Toronto Symptoms Check List) [23].

Опросник AF-QoL (A quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation) появился в 2010 г. Вопросы в нем относятся к предыдущему месяцу и построены по пятибалльной шкале Ликерта («полностью согласен», «в достаточной степени согласен», «ни согласен, ни не согласен», «скорее не согласен», «полностью не согласен»). 18 вопросов оценивают психологическую и физическую сферы, а также сексуальную активность пациента, не затрагивая объективных показателей здоровья [24]. Опросник AF-QoL позволяет многосторонне подойти к оценке бремени ФП, однако при использовании шкалы суммарных оценок (Ликерта) можно столкнуться с рядом неточностей по причине того, что респонденты зачастую склонны избегать крайних ответов (тенденция к среднему) или же наоборот избегать средних ответов (тенденция к полярности), соглашаться с утверждениями, не задумываясь.

Опросник AFEQT (Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life) стала итогом 6-центрового проспективного обсервационного исследования, результаты которой были опубликованы в 2011 году. Он пред-

ставляет собой простой в использовании формат с 20 вопросами, которые направлены на оценку симптомов, связанных с ФП, оценку ежедневной физической активности у пациентов, оценку тревожности из-за наличия аритмии, а также вопросы, оценивающие проблемы лечения ФП (безопасность и эффективность терапии). Данное анкетирование проводилось среди 219 пациентов с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП. Авторами была доказана высокая достоверность и валидность шкалы. Доступно приложение AFibLife [25] в AppStore для установки в смартфон или планшет, которое включает в себя данный опросник, а также информационный материал по ФП с возможностью синхронизации с данными о здоровье пациента и отслеживания результатов во времени [26]. На наш взгляд, это один из самых удачных инструментов для оценки пациентом тяжести своего заболевания и влияния ее на жизнь, однако она не включает данные, оцениваемые врачом.

В 2012 г. был создан «Специфический опросник по аритмиям при тахикардии и аритмии» (ASTA) [27], который был переведен на английский и размещен на веб-сайте [28]. Установлено, что девять пунктов симптомокомплекса ASTA обладают хорошими психометрическими свойствами у пациентов с различными формами аритмий. Указано, что «анкета была доступна через интерфейс веб-сайта. Пациенты входили в веб-интерфейс и вводили уникальный идентификационный номер, а затем заполняли анкету» [29]. На момент написания данной статьи на указанном сайте пользователю предлагается оставить почту для отправки анкеты, однако анкету по указанному адресу нам не пришла, а техническая поддержка не выходит на связь.

В 2014 г. был опубликован простой опросник AFS/B (Atrial Fibrillation Symptom and Burden), состоящий из двух частей. Первая часть оценивает тяжесть симптомов ФП для определения того, как они влияют на повседневную жизнь (физические симптомы, а также внутренние переживания и отношение к приему таблеток). Вторая часть оценивала бремя ФП, путем измерения продолжительности заболевания, частоты ФП, продолжительности приступов и необходимости в кардиоверсии и госпитализации. Полученная оценка использовалась для классификации пациентов по четырем классам тяжести симптомов (I-IV) и тяжести бремени (A-D). По результатам исследования авторы также сделали вывод, что женщины испытывают более тяжелые симптомы, связанные с ФП, и имеют более низкие показатели качества жизни по сравнению с мужчинами, за исключением психической области, для которой не наблюдалось существенных гендерных различий [30].

Опросник AFSymp™ (AF-specific symptom questionnaire) был разработан для применения в разных странах и действителен для использования во всех группах пациентов с ФП (пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами) для оценки симптомов за прошедшую неделю. Опросник включает 11 вопросов, прост для понимания и заполнения

пациентами, выполнение занимает примерно 2-4 минуты, каждый пункт оценивается по 7-балльной шкале Ликерта. AFSymp™ демонстрирует хорошую психометрическую валидность и надежность. Разработан для электронного администрирования [31].

AFImpact (Atrial Fibrillation Impact Questionnaire) представляет собой сообщаемый пациентом результат, который измеряет, как часто мерцательная аритмия или нерегулярное сердцебиение влияли на жизнь пациента за прошедшую неделю. Этот опросник также разработан для электронного администрирования, выполнение занимает примерно 3-5 минут, каждый пункт оценивается по 7-балльной шкале Ликерта. Опросник включает 18 вопросов психометрической оценки влияния аритмии на качество жизни, физическое самочувствие, активность, психоэмоциональный фон, сон пациента и т.д. [32]. Внедрение электронных технологий, мобильных приложений для оценки симптомов и бремени ФП с возможностью отслеживания динамики во времени безусловно удобно как для пациента, так и для врача, а о возможных проблемах при использовании шкалы Ликерта было сказано выше.

Мы проводили поиск российских работ по способам оценки тяжести ФП. Обращает на себя внимание изобретение Зоновой Ю.А. и Зонова О.А. «Способ диагностики степени тяжести пароксизмов мерцательной аритмии у больных с сопутствующими обструктивными заболеваниями легких» [33]. Авторы представили способ определения степени сердечной недостаточности во время пароксизма ФП путем измерения парциального давления кислорода тканей с помощью транскутанных датчиков во время ингаляции 30% кислорода. Это изобретение технически сложно применимо в ежедневной клинической практике, а также охватывает очень узкую группу пациентов – пароксизмальная форма ФП и сопутствующие обструктивные нарушения легких.

Заключение. Симптомы ФП вынуждают пациентов перестраивать свою повседневную жизнь, менять привычный уровень физической активности, появляется неудобство в виде необходимости приема препаратов, отслеживания показателей работы сердца – всё это нередко сказывается не только на физическом, но и психоэмоциональном состоянии пациента, что на наш взгляд является важным в оценке тяжести заболевания.

В современной литературе достаточно широко представлены работы по созданию способов оценки тяжести ФП. Каждый из инструментов имеет свои особенности, преимущества и недостатки. Для клинического применения целесообразным является создание отечественного инструмента, всесторонне оценивающего бремя заболевания у пациента с данной аритмией для более эффективной оценки тяжести состояния, определения необходимых вмешательств, а также отслеживания динамики состояния со стороны лечащего врача.

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. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2746–2751. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd280
2. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022; 145 (8): 153–639. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052
3. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet.* 2016; 388 (10050): 1161–1169. DOI: 10.1016/S0140–6736(16)30968–0
4. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing–risk analysis from the randomized evaluation of long–term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013; 128 (20): 2192–2201. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491
5. Rienstra M, Lyass A, Murabito JM, et al. Reciprocal relations between physical disability, subjective health, and atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am Heart J.* 2013; 166: 171–178. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.02.025
6. Zhang L, Gallagher R, and Neubeck L. Health–related quality of life in atrial fibrillation patients over 65 years: a review. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22: 987–1002. DOI: 10.1177/2047487314538855
7. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation.* 2012; 125 (23): 2933–2943. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450
8. Галаяудинов Г.С., Менделевич В.Д., Жидяевский А.Г., Нестерина М. К. Психосоциальная адаптация пациентов к хроническим сердечно–сосудистым заболеваниям // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, вып. 1. – С.80–88. [Galyautdinov GS, Mendeleevich VD, Zhidyayevskij AG, Nesterina MK. Psihosocial'naya adaptaciya pacientov k hronicheskim serdечно–sosudistym zabolevaniyam [Psychosocial adaptation of patients with chronic cardiovascular disease]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2023; 16(1): 80–88. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).80–88
9. Wyse DG. Overview of endpoints in atrial fibrillation studies. *Heart Rhythm.* 2004; 1 (2 Suppl): 3–7, discussion B7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.03.070
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio–Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
11. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart

- Rhythm Association. *Europace*. 2007; 9 (11): 1006–1023. DOI: 10.1093/europace/eum191
12. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014; 16 (7): 965–972. DOI: 10.1093/europace/eut395
 13. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., [и др.]. Клинические рекомендации РКО – ВНОА – АССХ. Фибрилляция и трепетание предсердий // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (7). – С.190–260. [РКО – ВНОА – АССХ. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий [Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2021; 26 (7):190–260. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
 14. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981; 64 (6): 1227–34. DOI: 10.1161/01.cir.64.6.1227
 15. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992; 305 (6846): 160–164. DOI: 10.1136/bmj.305.6846.160
 16. SF-36: Анкета оценки качества жизни. [SF-36: Anketa ocenki kachestva zhizni [SF-36. Quality of Life Questionnaire. (In Russ.)]. Режим доступа [URL]: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36.pdf>
 17. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017; 136: 1588–1597. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981
 18. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996; 34 (3): 220–233. DOI: 10.1097/00005650-199603000-00003
 19. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE, et al. How to score and interpret single-item health status measures: a manual for users of the SF-8™ Health Survey. *Health Assessment Lab*. 2001. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/How-to-score-and-interpret-single-item-health-a-for-Ware-Kosinski/58853f98cfb44636b81a36ea1585b22985ce1bd3>
 20. Ng DL, Malik NMBA, Chai CS, et al. Time in therapeutic range, quality of life and treatment satisfaction of patients on long-term warfarin for non-valvular atrial fibrillation: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2020; 18 (1): 347. DOI: 10.1186/s12955-020-01600-z
 21. Yamashita, Takeshi et al. A new method for evaluating quality of life specific to patients with atrial fibrillation: Atrial fibrillation quality of life questionnaire (AFQLQ). *Japanese Journal of Electrocardiology*. 2003; 23: 332–343.
 22. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, et al. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Can J Cardiol*. 2006; 22 (5): 383–386. DOI: 10.1016/s0828-282x(06)70922-9
 23. Härdén M, Nyström B, Kulich K, et al. Validity and reliability of a new, short symptom rating scale in patients with persistent atrial fibrillation. *Health Qual Life Outcomes*. 2009; 7: 65. DOI: 10.1186/1477-7525-7-65
 24. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, et al. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2010; 12(3): 364–370. DOI: 10.1093/europace/eup421
 25. AF Effect on Quality – of – Life questionnaire. URL: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/campaigns/afeqt.html>
 26. Spertus J, Dorian P, Bubien R, et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4 (1): 15–25. DOI: 10.1161/CIRCEP.110.958033
 27. Walfridsson U, Arestedt K, Stromberg A. Development and validation of a new Arrhythmia-Specific questionnaire in Tachycardia and Arrhythmia (ASTA) with focus on symptom burden. *Health Qual Life Outcomes*. 2012; 10: 44. DOI: 10.1186/1477-7525-10-44
 28. Arrhythmia Specific questionnaire in Tachycardia and Arrhythmia. URL: <https://asta.walraf.se/en/start-2>
 29. Walfridsson U, Walfridsson H, Middeldorp ME, et al. Validation of the English version of the arrhythmia-specific questionnaire in tachycardia and arrhythmia (ASTA): a Rasch evaluation study. *J Patient Rep Outcomes*. 2022; 6 (1): 90. DOI: 10.1186/s41687-022-00493-4
 30. Koci F, Forbes P, Mansour MC, et al. New classification scheme for atrial fibrillation symptom severity and burden. *Am J Cardiol*. 2014; 114 (2): 260–265. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.032
 31. Medin J, Arbuckle R, Abetz L, et al. Development and validation of the AFSymp™: an atrial fibrillation-specific measure of patient-reported symptoms. *Patient*. 2014; 7 (3): 319–327. DOI: 10.1007/s40271-014-0058-z
 32. Coyne KS, Edvardsson N, Rydén A. Development and Validation of the AFImpact: An Atrial Fibrillation-Specific Measure of Patient-Reported Health-Related Quality of Life. *Value Health*. 2017; 20 (10): 1355–1361. DOI: 10.1016/j.jval.2017.06.005
 33. Патент № 2314016 C1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ диагностики степени тяжести пароксизмов мерцательной аритмии у больных с сопутствующими obstructивными заболеваниями легких: №2006113100/14: заявл. 18.04.2006: опубл. 10.01.2008 / Ю.А. Зонова, О.А. Зонов; заявитель государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кировская государственная медицинская академия Росздрава. – 11 с. [Zonova JA, Zonov OA. Patent № 2314016 C1 Rossiiskaya Federaciya, MPK A61B 5/00: Sposob diagnostiki stepeni tyazhesti paroksizmov mercatel'noj aritmii u bol'nyh s soputstvuyushchimi obstructivnymi zabolevaniyami legkih: № 2006113100/14: zaiavlenie 18/04/2006: opublikovano 10/01/2008 [Patent № 2314016 C1 Russian Federation, IPC A61B 5/00: Method for predicting the degree of fibrillation arrhythmia paroxysms in patients with accompanying obstructive pulmonary diseases: № 2006113100/14: pending 18/04/2006: published 10/01/2008]. Gosudarstvennoye obrazovatel'noye uchrezhdeniye vysshego professional'nogo obrazovaniya Kirovskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya Roszdrava State [State educational institution of higher professional education Kirov State Medical Academy of Roszdrav]. 2008; 11 p. (In Russ.)].

ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ КАК КЛИНИКО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА (обзор литературы)

КОСТИН АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0792-6012; чл.-корр. РАН, профессор РАН, докт. мед. наук, первый проректор – проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4. Тел. +7 (495) 434-66-82. E-mail: kostin@nmirc.ru

РЯБОВ МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3942-3783; канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел. +7(903)897-08-70. E-mail: mihail_ryabov@mail.ru

КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2. Тел. +7(910)508-10-45. E-mail: konovalov_oe@mail.ru

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел. +7(987)213-67-12. E-mail: alexs_shu@mail.ru

Реферат. Введение. Колоректальный рак – это одно из самых распространенных онкологических заболеваний на планете. Одногодичная летальность при патологии превосходит 13%. Рак прямой кишки в Российской Федерации имеет распространенность, равную 5,1% от всей опухолевой патологии. **Цель исследования.** Анализ осложнений хирургического лечения рака прямой кишки как клинико-организационной и медико-социальной проблемы. **Методы и материалы.** Осуществлен анализ результатов исследований по проблеме осложнений хирургического лечения рака прямой кишки в период с 2015 по 2023 год. Был проведен обзор научной литературы в базах данных биомедицинских публикаций PubMed, ResearchGate, E-library, Cyberleninka. **Результаты и их обсуждение.** В статье анализируются проблемы хирургического лечения рака прямой кишки, а также ран после операции. Представлены данные о технических особенностях брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки как основной разновидности хирургических вмешательств при локализации рака в нижеампулярном отделе органа. Освещаются медико-социальные проблемы, возникающие у пациентов с данной локализацией неоплазии. Обозначены отрицательные стороны формирования пожизненной колостомы у больных, влияние этого события на раневую процесс, социальную адаптацию и психологический статус человека. **Выводы.** При наличии на современном этапе значительных успехов в разработке программ скрининга, технических методов лечения, внедрения системы контрольных обследований, колоректальный рак остается на втором месте по мировой смертности среди злокачественных опухолей. Причины данного обстоятельства заключаются, в том числе, в высокой частоте развития осложнений лечения технической, организационной и медико-социальной природы. Это диктует необходимость поиска путей эффективной профилактики.

Ключевые слова: рак прямой кишки, противоопухолевое лечение, осложнения, медико-социальные и организационные проблемы.

Для ссылки: Костин А.А., Рябов М.М., Коновалов О.Е., Шулаев А.В. Осложнения хирургического лечения рака прямой кишки как клинико-организационная и медико-социальная проблема (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.59–66. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).59-66.

COMPLICATIONS IN SURGICAL TREATMENT OF RECTAL CANCER AS A CLINICAL-ORGANIZATIONAL AND MEDICAL-SOCIAL PROBLEM (literature review)

KOSTIN ANDREY A., ORCID ID: 0000-0002-0792-6012; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. sc. med., Professor of the Russian Academy of Sciences, First Vice Rector – Vice Rector for Research; Head of the Department of Urology and Operational Nephrology with the Onco-Urology Course, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maclay str., 117198 Moscow, Russia; Leading Researcher, National Medical Research Radiological Centre, 4 Koroleva str., 249031 Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 434-66-82. E-mail: kostin@nmirc.ru

RYABOV MIKHAIL M., ORCID ID: 0000-0003-3942-3783; Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of General Surgery, Yaroslavl State Medical University, 5 Revolutionary str., Yaroslavl, Russia. Tel.: +7 (903) 897-08-70. E-mail: mihail_ryabov@mail.ru

KONVALOV OLEG E., ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Dr. sc. med., Professor at the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 10 Miklouho-Maclay str., Bldg. 2, 117198 Moscow, Russia. Tel.: +7(910)508-10-45. E-mail: konovalov_oe@mail.ru

SHULAEV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., Kazan, Russia. Tel. +7(987)213-67-12. E-mail: alexs_shu@mail.ru

Abstracts. Introduction. Colorectal cancer is one of the most widespread oncologic diseases on our planet. One-year lethality in this pathology exceeds 13%. Colorectal cancer has a prevalence equal to 5.1% of all tumor pathologies in the Russian Federation. **Aim.** To analyze the complications in surgical treatment of rectal cancer as a clinical-organizational and medical-social problem. **Materials and Methods.** We analyzed the results of research on the problem of complications in surgical treatment of rectal cancer within the period from 2015 to 2023. Scientific literature was reviewed in the databases of biomedical publications, namely PubMed, ResearchGate, eLibrary, and Cyberleninka. **Results and Discussion.** The article analyzes the problems of surgical treatment of rectal cancer, as well as postoperative wounds. The data are presented regarding the technical peculiarities of abdominoperineal rectal extirpation as the main type of surgical interventions for the cancer localization in the lower ampullary part. Medical and social problems arising in patients with this neoplastic localization are highlighted. We outlined the negative aspects of lifelong colostomy formation in patients, the influence of this event on their wound processes, and their social adaptation and psychological status. **Conclusions.** With the current significant progress in the development of screening programs, technical methods of treatment, and introduction of the system of follow-up examinations, colorectal cancer remains in the second place in the world mortality rate among malignant tumors. The reasons for this circumstance include the high frequency of treatment complications of technical, organizational and medical-social nature. This necessitates the search for ways of effective prevention.

Keywords: rectal cancer, antitumor treatment, complications, medical, social and organizational problems.

For reference: Kostin AA, Ryabov MM, Kononov OE, Shulaev AV. Complications in surgical treatment of rectal cancer as a clinical-organizational and medical-social problem (literature review). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 59-66. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).59-66.

Введение. Колоректальный рак – это одно из самых распространенных онкологических заболеваний на планете. Одногодичная летальность при патологии превосходит 13% [1]. Рак прямой кишки в Российской Федерации имеет распространенность равную 5,1% от всей опухолевой патологии. Динамика заболеваемости колоректальным раком в нашей стране характеризуется приростом: с 2010 по 2020 год он составил для ободочной кишки 2,62%, для прямой – 1,62% [2]. В период с 2011 по 2021 год в результате применения технически усовершенствованных методов диагностики и лечения заболевания количественные значения смертности в течение первого года с момента верификации диагноза уменьшились. При локализации в ободочной кишке показатель снизился с 30,5% до 23,1%, в прямой кишке – с 27,7 до 19,2% [3]. Однако финальные значения остаются на высоком уровне, с клинической точки зрения они далеки от удовлетворительных [4; 5]. Существенная часть пациентов с опухолью названной локализации – это лица пожилого и старческого возраста. Сниженные функциональные резервы, тяжелая сопутствующая патология и нарушение питания в данной возрастной группе повышают риск осложнений и летальности [6]. Учитывая данные факты, актуальным является внимание к осложнениям лечения неоплазий прямой кишки.

Хирургическое пособие и связанные с ним проблемы. В последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в области таргетной лучевой и медикаментозной терапии онкологических заболеваний. Однако, следует отметить, что хирургическое вмешательство остается основным элементом, определяющим эффективность лечения колоректального рака [7, 8].

В последние годы оперативное вмешательство как самостоятельный метод лечения, применяется в 54,7% случаев. У 10-37% пациентов с колоректальным раком используется брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Современные подходы рассматривают это вмешательство как крайне инвазивное, особенно при низко расположенных опухолях [9]. За последнее десятилетие произошли

изменения в технике выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, включая разработку экстралеваторной модификации, представляющей собой более радикальный подход к хирургическому лечению опухолей данной локализации. Вместе с очевидными преимуществами этой методики были выявлены некоторые проблемные моменты, включая образование обширных дефектов промежности, что может привести к инфекционным осложнениям и грыжам, препятствующим широкому распространению данной операции [10].

Изучение и развитие методов брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки имеет длительную историю. Однако, процедура сопряжена с высоким уровнем послеоперационных осложнений, которые могут варьировать от 16,9% до 42,7%. Летальность в результате этих осложнений может достигать 16%, это привело к тому, что данную операцию считают одной из самых сложных в абдоминальной хирургии [11, 12].

Существует ряд факторов, которые способствуют осложненному течению послеоперационного периода брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. Одним из таких факторов является травматичность самой процедуры, которая может привести к повреждению различных органов и структур, таких как мочевыводящие пути, связочный аппарат матки и сосудистые структуры, что приводит к большой кровопотере [13, 14, 15].

Исходная анемия и гипопропротеинемия, а также значительная кровопотеря во время операции могут привести к серьезным нарушениям в системе гемостаза. Это, в свою очередь, может привести к развитию острой сердечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза мезентериальных сосудов, частота которых отмечается в 39-44%, что является основной причиной смертельного исхода после операции [16, 17, 18]. Данная категория пациентов относится к группе риска по развитию тромбоэмболических осложнений [19, 20].

Также в список осложнений следует добавить высокий риск развития пневмонии, перитонита и инфекций мочевыводящих путей. Помимо этого, значительное количество параколостомических

осложнений также вносит свою долю негатива, встречаемость которых через 5 лет у пациентов после проведения операции в диапазоне от 52% до 75% случаев [21, 22].

Таким образом, выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки представляет собой комплекс проблемных ситуаций, большая часть которых специфична для данной операции и связана с техническими трудностями её выполнения.

Проблемы лечения ран. Бактериальная контаминация брюшной полости и тканей таза становится основной причиной местных гнойно-воспалительных осложнений после брюшно-промежностной экстирпации с частотой возникновения 24,6%. В 18% случаев эти осложнения имеют тяжелое течение и в 2% приводят к смертельному исходу [23].

Хирурги в послеоперационный период сталкиваются с заживлением минимум трех ран: на передней брюшной стене (лапаротомная и параколостомическая) и в области промежности. Два первых типа раневого процесса хорошо изучены. Влияние искусственного толстокишечного свища на заживление убирается, благодаря корректировке организационного процесса, включая эффективный уход за колостомой, срокам вскрытия кишечного просвета, а также соблюдением диеты [24, 25].

В то время как промежностная рана представляет высокий риск развития осложнений из-за микробной контаминации во время операции и заживления в условиях постоянного натяжения, наличия большого объема полости среди костных структур таза, ограничивающих ее сокращение. Поэтому именно здесь фиксируют наибольшее число инфекционно-воспалительных проблем – до 19,1% [26, 27]. Из этого следует, что даже комплексная антибактериальная терапия, включающая длительное введение препаратов с лимфотропным действием, может оказаться недостаточно эффективным [28].

Способы закрытия раневого дефекта после операции изменились со временем с учетом развития хирургии: от использования пропитанных марлевых салфеток с мазью Вишневского и анестезином до заполнения промежностной раны салынком по методу Ю.А. Ратнера с дренированием полости промежностной раны через отдельный разрез рядом с копчиком и применением системы вакуум-аспирации. Также доказало свою эффективность орошение раневой полости антисептиками в послеоперационный период [29].

В случаях, когда остановить кровотечение, возникшее в процессе мобилизации прямой кишки, с помощью лигирования, электрокоагуляции или гемостатических агентов оказывается невозможным, допускается применение тампонады промежностной раны. Рекомендуется последующее постепенное удаление тампона и открытое ведение раны. Однако необходимо учитывать, что такой подход может существенно увеличить длительность как стационарного, так и амбулаторного лечения. К тому же уход на дому без профессионального наблюдения увеличивает риск возникновения гнойных осложнений в поздний послеоперационный период. При осуществлении дренирования промежностной

раны через контрапертуру обязательным является орошение 1%-ным раствором хлоргексидина или диоксидина в соотношении 0,5 мл на 400 мл физиологического раствора NaCl, выполняемое 3–4 раза в день, включая ежедневный мониторинг состояния тканей паравульварной зоны [30].

В течение многих десятилетий в различных областях хирургической практики успешно используется методика вакуумного воздействия на рану. Этот подход обеспечивает эффективную профилактику развития раневых инфекций [31, 32]. Особое внимание заслуживает инновационная техника лечения промежностных ран с использованием локального отрицательного давления, которая предотвращает возникновение гнойно-воспалительных осложнений с помощью специализированной вакуумной повязки. По мере очищения раны предоставляется возможность для её завершающего полного зашивания [33].

Таким образом, в случае брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки как в расширенном, так и в традиционном ее исполнении, важнейшим является профилактика местных осложнений. Исползуемый при этом спектр средств ограничен, а результативность оставляет желать лучшего.

Медико-социальные проблемы. Анатомические особенности расположения патологического процесса, травматичность и калечащий характер лечения сильно влияют не только на соматический статус пациентов, но и на их психологическое состояние. Hoop L.S. и соавторы высказали мнение, что все пациенты с диагнозом колоректальный рак имеют психологические проблемы и трудности адаптации в обществе, что диктует необходимость психотерапевтических мероприятий [34].

Акцент переживаний при этом делается не на диагнозе, а на деформации социальных ролей, полового поведения, косметического статуса в жизни пациента. Это приводит к психическим расстройствам, сохраняющимся в том числе после окончания лечебных мероприятий. Тревога и депрессия регистрируются у 30-40% таких больных. В работе Peng Yu-Ning с соавторами представлены уровни тревожности, достигающие 47,2%, а депрессивных состояний – 57% [35]. По данным Aminisani N., именно длительно персистирующая депрессия, имеющая потенциал к прогрессированию, существенным образом снижает качество жизни пациентов [36].

В исследовании Ткаченко Г.А. с соавторами, приведена информация о том, что, несмотря на проводимую программу психологической реабилитации, часть пациентов сохраняют симптомы депрессии, которые требуют пролонгирования работы психолога либо привлечения психиатра для лекарственных вмешательств в клиническую ситуацию [37].

Одним из значительных препятствий, с которыми сталкиваются онкологи при лечении пациентов, является частая необходимость в создании постоянной колостомы после операции. Этот фактор становится причиной для отказа от оперативного лечения у 30-35% пациентов [38; 39; 40]. В контексте адаптации к новым условиям жизни после таких хирургических вмешательств, через полгода после операции, у 73,4% пациентов отмечается снижение качества

жизни и проблемы с социальной адаптацией. Только в 10,6-30% случаев пациентам удается вернуться к своей предыдущей профессиональной деятельности [41, 42].

Пациенты с колостомой не могут контролировать пассаж отделяемого наружу и не ощущают позывы к дефекации, так как сформированное образование на передней брюшной стенке не имеет замыкательного аппарата. Процесс формирования колостомы и приобретения ей стабильной структуры занимает около 4-6 недель после операции. Большая часть этого времени приходится на амбулаторный этап лечения, что требует от пациента и его родственников мобилизации своих адаптивных возможностей. Социальное и психологическое сопровождение таким пациентам необходимо в течение всей жизни. Главными задачами подобных мероприятий является грамотный уход за больными, социальная адаптация и повышение качества жизни [43].

Организация амбулаторного наблюдения. Достижение пациентами конкретных уровней общей и безрецидивной выживаемости происходит не на операционном столе и не на больничной койке специализированного стационара под чутким наблюдением лечащего врача-онколога. Оно осуществляется на этапе амбулаторного ведения пациента. До настоящего времени имеет место диссонанс между ясностью целей амбулаторного наблюдения онкологических больных с диагнозом рак прямой кишки и пониманием методов их достижения [44].

Ранняя диагностика потенциально излечимого рецидива заболевания. В литературе долгое время продолжается дискуссия о минимальном содержании и кратности наблюдения пациентов. Ряд исследований с группой наблюдения более 500 человек рекомендует осмотры больных, включающие клиническое обследование, анализ кала на скрытую кровь, анализ крови на раково-эмбриональный антиген раз в 3 месяца первые 2 года, далее – каждые 6 месяцев, и колоноскопию раз в 5 лет. Другие авторы приводят сравнимые цифры безрецидивной выживаемости при отсутствии интенсивного наблюдения [45].

Ранняя диагностика метастатических опухолей. Остается открытым вопрос об индивидуальной скорости роста полипов в ободочной кишке у пациентов после операции по поводу рака прямой кишки. При контрольной колоноскопии в случае отсутствия органической патологии большинством клинических рекомендаций обозначен срок следующего обследования, за который может появиться и осложниться диспластическим процессом аденоматозный полип [46].

Организация социальной и психологической поддержки. Как правило, акцент в программах обеспечения онкологических больных реабилитационными мероприятиями делается на адекватности объема обследования, соблюдения кратности медико-социальной экспертизы, предоставления бесплатных калоприемников и т.д. Однако, возможностям организации в стационаре и поликлинике обучающих мероприятий для стомированных пациентов и их родственников, работы телефона доверия, прове-

дения психотерапевтических тренингов уделяется мало внимания.

Анализ отдаленных результатов лечения. С течением времени после завершения противоопухолевого лечения контакт лечащего врача-онколога в стационаре и пациента становится все слабее. Во многих субъектах федерации с исчезновением программ, предусматривающих реабилитационное лечение и обследование в условиях стационара, связанным с постоянной необходимостью уменьшения очереди на плановую операцию, судьба оперированных пациентов в отдаленном периоде мало известна хирургу-онкологу. Продуктивный контакт клинических и организационно-методических структурных подразделений онкологического диспансера имеет место далеко не всегда. Это лишает врача возможности оценить качество своей работы с позиции отдаленных результатов, а значит, ставит преграды на пути внесения в неё изменений [47].

Выводы. При наличии на современном этапе значительных успехов в разработке программ скрининга, технических методов лечения, внедрения системы контрольных обследований, колоректальный рак остается на втором месте по мировой смертности среди злокачественных опухолей. Причины данного обстоятельства заключаются, в том числе, в высокой частоте развития осложнений лечения технической, организационной и медико-социальной природы. Это диктует необходимость поиска путей эффективной профилактики.

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

Декларация и финансовых и других взаимоотношения. 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. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Canc J Clin*. 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Максимова П.Е., Голубинская Е.П., Сеферов Б.Д., Зяблицкая Е.Ю. Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор) // Колопроктология. – 2023. – № 22 (2). – С. 160–171. [Maksimova PE, Golubinskaya EP, Seferov BD, Zyablickaya EYu. Kolorekta'nyy rak: epidemiologiya, kancerogenez, molekulyarno-geneticheskie i kletochnye mekhanizmy rezistentnosti k terapii (analiticheskij obzor) [Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular genetic and cellular mechanisms of resistance to therapy (analytical review)]. *Koloproktologiya [Coloproctology]*. 2023; 22 (2): 160–171. (in Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадов А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минз-

- драва России. – 2022. – 252 с. [Kaprin AD, Starinskij VV, SHahzadov AO. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)]. Moskva: MNI OI imeni PA Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii [Moscow: MNI OI named after PA Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia]. 2022; 252 p. (in Russ.)].
4. Крашенков О.П., Костин А.А., Коновалов О.Е. Гендерные особенности заболеваемости колоректальным раком // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: Сборник материалов XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. – Нижний Новгород: Медиаль, 2023. – С.102-105. [Krashenkov OP, Kostin AA, Konovalov OE. Gendernye osobennosti zabolevaemosti kolorekta'nym rakom; Sovremennye problemy epidemiologii, mikrobiologii i gigeny: Sbornik materialov XV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh i specialistov Rospotrebnadzora [Gender characteristics of colorectal cancer incidence; Modern problems of epidemiology, microbiology and hygiene: Collection of materials of the XV All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor]. Nizhnij Novgorod: Medial' [Nizhny Novgorod: Medial]. 2023; 102-105. (in Russ.)].
 5. Куловская Д.П., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Ачкасов С.И. Валидация опросника по оценке степени риска обнаружения колоректального рака // Колопроктология. – 2023. – № 22 (3). – С.76–84. [Kulovskaya DP, Shelygin YuA, Frolov SA, Achkasov SI. Validaciya oprosnika po ocenke stepeni riska obnaruzheniya kolorekta'nogo raka [Validation of a questionnaire to assess the risk of detecting colorectal cancer]. Koloproktologiya [Coloproctology]. 2023; 22 (3): 76–84. (in Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-76-84
 6. Зитта Д.В., Субботин В.М., Бусырев Ю.Б. Использование протокола «fast track» у больных колоректальным раком старческого возраста // Колопроктология. – 2016. – № 1. – С.26-29. [Zitta DV, Subbotin VM, Busyrev YUB. Ispol'zovanie protokola «fast track» u bol'nyh kolorekta'nym rakom starcheskogo vozrasta [Using the “fast track” protocol in elderly patients with colorectal cancer]. Koloproktologiya [Coloproctology]. 2016; 1: 26-29. (in Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-26-29
 7. Черниченко М.А., Сидоров Д.В. Послеоперационные осложнения после комбинированного и хирургического лечения больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: Сборник материалов конгресса молодых ученых, Томск, 24–25 мая 2018 года / Под редакцией Е.Л. Чойнзона. – Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2018. – С.352-353. [Chernichenko MA, Sidorov DV. Posleoperatsionnyye oslozhneniya posle kombinirovannogo i khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh rakom nizhneampulyarnogo otdela pryamoj kishki; Aktual'nyye voprosy fundamental'noy i klinicheskoy meditsiny : Sbornik materialov kongressa molodykh uchenykh, Tomsk, 24–25 maya 2018 goda, pod redaktsiyey YEL Choynzonova [Postoperative complications after combined and surgical treatment of patients with lower ampullary rectal cancer; Current issues in fundamental and clinical medicine: Collection of materials from the Congress of Young Scientists, Tomsk, May 24–25, 2018, edited by EL Choinzonov]. Tomsk: Natsional'nyy issledovatel'skiy Tomskiy gosudarstvennyy universitet [Tomsk: National Research Tomsk State University]. 2018; 352-353. (in Russ.)].
 8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации // Российский онкологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 5. [Chissov VI, Starinskij VV, Kovalev BN. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossijskoj federacii [The state of cancer care for the population of the Russian Federation]. Rossijskij onkologicheskij zhurnal [Russian Journal of Oncology]. 2016; 1: 5. (in Russ.)].
 9. Ларичев А.Б., Рябов М.М., Кузьмин В.С., [и др.]. Квинтэссенция заживления раны перинеальной области после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки // Инфекции в хирургии. – 2023. – № 21 (1). – С.47-52. [Larichev AB, Ryabov MM, Kuz'min VS, et al. Kvintessenciya zazhivleniya rany perineal'noj oblasti posle bryushno-promezhnostnoj ekstirpacii pryamoj kishki [The quintessence of wound healing in the perineal region after abdominoperineal extirpation of the rectum]. Infekcii v hirurгии [Infections in surgery]. 2023; 21 (1): 47-52. (in Russ.)].
 10. Kato S, Miyoshi N, Fujino S, Minami S, Nagae A, Hayashi R, Sekido Y, Hata T, Hamabe A, Ogino T, Tei M, Kagawa Y, Takahashi H, Uemura M, Yamamoto H, Doki Y, Eguchi H. Treatment response prediction of neoadjuvant chemotherapy for rectal cancer by deep learning of colonoscopy images. *Oncol Lett.* 2023; 26 (5):474. DOI: 10.3892/ol.2023.14062
 11. Wang L, Zhang T, Zheng Y, Li Y, Tang X, Chen Q, Mao W, Li W, Liu X, Zhu J. Combination of irinotecan silicasome nanoparticles with radiation therapy sensitizes immunotherapy by modulating the activation of the cGAS/STING pathway for colorectal cancer. *Mater Today Bio.* 2023; 23:100809. DOI: 10.1016/j.mtbio.2023.100809
 12. Бутенко А. В., Шехтер А.Б., Файзуллин А.Л., [и др.]. Различные способы доставки оксида азота для стимуляции раневого заживления // Гены и Клетки. – 2019. – № 14S. – С.45-45. [Butenko AV, Shexter AB, Fajzullin AL, et al. Razlichnye sposoby dostavki oksida azota dlya stimulyacii ranevogo zazhivleniya [Various Methods of Nitric Oxide Delivery to Promote Wound Healing]. Geny i Kletki [Genes and Cells]. 2019; 14S: 45-45. (in Russ.)].
 13. Глушков Н.И., Беляев А.М., Горшенин Т.Л. Современные возможности в улучшении результатов лечения больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами рака ободочной кишки // Успехи геронтологии. – 2022. – № 35 (2). – С.255-262. [Glushkov NI, Belyaev AM, Gorshenin TL. Sovremennye vozmozhnosti v uluchshenii rezul'tatov lecheniya bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s oslozhnennymi formami raka obodochnoj kishki [Modern opportunities to improve the results of treatment of elderly and senile patients with complicated forms of colon cancer]. Uspekhi gerontologii [Advances in gerontology]. 2022; 35 (2): 255-262. (in Russ.)]. DOI: 10.34922/AE.2022.35.2.009
 14. Lima HA, Woldesenbet S, Moazzam Z, Endo Y, Munir MM, Shaikh C, Rueda BO, Alaimo L, Resende V, Pawlik TM. Association of Minority-Serving Hospital Status with Post-Discharge Care Utilization and Expenditures in Gastrointestinal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30 (12): 7217-7225. DOI: 10.1245/s10434-023-14146-3
 15. Щерба С.Н., Савченко Ю.П. Сравнительный анализ ранних послеоперационных осложнений у больных среднего и пожилого возраста, оперированных по поводу колоректального рака // Клиническая геронтология. – 2016. – № 22(11-12). – С. 47-51. [Shcherba SN, Savchenko YUP. Sravnitel'nyy analiz rannih posleoperatsionnyh oslozhneniy u bol'nyh srednego i pozhilogo vozrasta, operirovannykh po povodu kolorekta'nogo raka [Comparative analysis of early postoperative complications in patients of middle and old age, operated on for colorectal cancer]. Klinicheskaya gerontologiya. – 2016. – № 22(11-12). – С. 47-51. (in Russ.)].

- kolorektal'nogo raka [Comparative analysis of early postoperative complications in middle-aged and elderly patients operated on for colorectal cancer]. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical gerontology]. 2016; 22 (11-12): 47-51. (in Russ.).
16. Малышева Ю.В., Тихомирова И.А., Рябов М.М., Кислов Н.В. Реологические свойства крови у пациентов с колоректальным раком до и после операции // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № S3 (67). – С.274-275. [Malysheva YuV, Tihomirova IA, Ryabov MM, Kislov NV. Reologicheskie svojstva krovi u pacientov s kolorektal'nym rakom do i posle operacii [Rheological properties of blood in patients with colorectal cancer before and after surgery]. *Tromboz, gemostaz i reologiya* [Thrombosis, hemostasis and rheology]. 2016; S3 (67): 274-275. (in Russ.).]
 17. Zhang S, Tang B, Yu M, He L, Zheng P, Yan C, Li J, Peng Q. Development and Validation of a Radiomics Model Based on Lymph-Node Regression Grading After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023; 117 (4): 821-833. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.05.027
 18. Юдин А.А., Кохнюк В.Т., Колядич Г.И. Отдаленные результаты лечения пациентов с низкотокализированным раком прямой кишки // Тазовая хирургия и онкология. – 2019. – № 9 (1). – С.26-33. [Yudin AA, Kohnyuk VT, Kolyadich GI. Otdalennye rezul'taty lecheniya pacientov s nizkolokalizovannym rakom pryamoj kishki [Long-term results of treatment of patients with low-localized rectal cancer]. *Tazovaya hirurgiya i onkologiya* [Pelvic surgery and oncology]. 2019; 9 (1): 26-33. (in Russ.).]
 19. Baron TH. Management of Infected Pancreatic Necroses: An Endoscopic Approach. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*. 2023; 260-265.
 20. Крашенков О.П., Иваников И.О., Константинова Ю.С., [и др.]. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы) // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – № 10 (1). – С.17-29. [Krashenkov OP, Ivanikov IO, Konstantinova YuS, et al. Sovremennye podhody k organizacii onkologicheskoy pomoshchi bol'nym kolorektal'nym rakom (obzor literatury) [Modern approaches to organizing oncological care for patients with colorectal cancer (literature review)]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya* [Evidence-based gastroenterology]. 2021; 10 (1): 17-29. (in Russ.).]
 21. Гильмутдинова И.Р., Еремин П.С., Фесюн А.Д., Бутенко А.В. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии злокачественных опухолей и реабилитации онкологических больных // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – №19(5). – С.114-120. [Gil'mutdinova IR, Eremin PS, Fesyun AD, Butenko AV. Primenenie metodov ekstrakorporal'noj gemokorrekcii v kompleksnoj terapii zlokachestvennyh opухolej i reabilitacii onkologicheskikh bol'nyh [Application of extracorporeal hemocorrection methods in complex therapy of malignant tumors and rehabilitation of cancer patients]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* [Siberian Journal of Oncology]. 2020; 19 (5); 114-120. (in Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-114-120
 22. Тойчуев З.М., Гатауллин И.Г. Современные подходы в профилактике параколотомических осложнений у больных колоректальным раком // Колопроктология. – 2015. – № S1. – С.113а-114. [Tojchuev ZM, Gataullin IG. Sovremennye podhody v profilaktike parakolostomicheskikh oslozhenenij u bol'nyh kolorektal'nym rakom [Modern approaches to the prevention of paracolostomy complications in patients with colorectal cancer]. *Koloproktologiya* [Coloproctology]. 2015; S1: 113a-114. (in Russ.).]
 23. Ding PR. Application of Molecular Profiling in Colorectal Cancer Surgery. *Clin Colon Rectal Surg*. 2023; 36 (6): 367-368. DOI: 10.1055/s-0043-1767702
 24. Bertoy L, Harbaugh CM, Millis MA, Zhuo L, Gutsche N, Beck G, Panzer K, Howard R, Weng W, Singh K, Englesbe M, Hendren S. Positive margin rates for colorectal cancer vary significantly by hospital in Michigan: Can we achieve a 0 % positive margin rate? *Surg Open Sci*. 2023; 16: 37-43. DOI: 10.1016/j.sopen.2023.09.005
 25. Зитта Д.В., Субботин В.М., Бусырев Ю.Б. Применение программы оптимизации периоперационного периода в хирургии рака прямой кишки // Колопроктология. – 2019. – № 18(S3). – С.64-64. [Zitta DV, Subbotin VM, Busyrev YUB. Primenenie programmy optimizacii perioperacii onkologicheskogo perioda v hirurgii raka pryamoj kishki [Application of a program for optimizing the perioperative period in rectal cancer surgery]. *Koloproktologiya* [Coloproctology]. 2019; 18 (S3): 64-64. (in Russ.).]
 26. Gao Y, Wu A. Organ Preservation in MSS Rectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2023 Apr 16; 36 (6): 430-440. DOI: 10.1055/s-0043-1767710
 27. Wang PP, Deng CL, Wu B. Magnetic resonance imaging-based artificial intelligence model in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (18): 2122-2130. DOI: 10.3748/wjg.v27.i18.2122
 28. Solbakken AM, Sellevold S, Spasojevic M, Julsrud L, Emblemsvåg HL, Reims HM, Sørensen O, Thorgersen EB, Fauske L, Ågren JSM, Brennhovd B, Ryder T, Larsen SG, Flatmark K. ASO Visual Abstract: Navigation-Assisted Surgery for Locally Advanced Primary and Recurrent Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30 (12): 7637-7638. DOI: 10.1245/s10434-023-14105-y
 29. Мерабишвили В.М., Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., [и др.]. Возрастные особенности динамики заболеваемости и смертности, локализации и гистологической структур рака прямой кишки (популяционное исследование) // Успехи геронтологии. – 2020. – № 33 (5). – С.900-907. [Merabishvili VM, Dubovichenko DM, Val'kov MYu, et al. Vozrastnye osobennosti dinamiki zabolevaemosti i smertnosti, lokalizacii i gistologicheskoy struktury raka pryamoj kishki (populyacionnoe issledovanie) [Age-related features of the dynamics of morbidity and mortality, localization and histological structures of rectal cancer (population study)]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in gerontology]. 2020; 33 (5): 900-907. (in Russ.).]
 30. Рахматов К.К. Сфинктеросохраняющая хирургия при дистальном раке прямой кишки: интерсфинктеральная резекция с коло-анальным анастомозом // Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, Курск, 26–27 февраля 2016 года / Под редакцией В.А. Лазаренко, И.Э. Есауленко, Р.Ш. Хасанова. Том 2. – Курск: Общество с ограниченной ответственностью «МедТестИнфо», 2016. – С. 230-232. [Rakhmatov KK. Sfinkterosokhranyayushchaya khirurgiya pri distal'nom rake pryamoj kishki: intersfinkteral'naya rezektsiya s kolo-anal'nym anastomozom; Materialy X Yubileynoy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh-medikov, Kursk, 26–27 fevralya 2016 goda, pod redaktsiyey VA Lazarenko, IE Yesaulenko, RSH Khasanov [Sphincter-sparing surgery for distal rectal cancer: intersphincteric resection with colo-anal anastomosis; Materials of the X Anniversary International Scientific and Practical Conference of Young Medical Scientists, Kursk, February 26–27, 2016, edited by VA Lazarenko, IE Esaulenko, RSH Khasanov]. *Kursk: Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu "MedTestInfo"* [Kursk: Limited Liability Company "MedTestInfo"]. 2016; 2: 230-232. (in Russ.).]

31. Varlamos CJ, Sinco B, Van Weiren I, Regenbogen S, Gamboa AC, Silvierra M, Abdel-Misih SRZ, Hawkins AT, Balch G, Hendren S. Close distal margin is associated with locoregional rectal cancer recurrence: A multicenter study. *J Surg Oncol.* 2023; 128 (7): 1106-1113. DOI: 10.1002/jso.27401
32. Ларичев А.Б., Бабаджанян А.Р., Фомин А.Н., [и др.]. Клинико-фармакокинетические параллели периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии // Российский медицинский журнал. – 2018. – № 24 (2). – С.73-77. [Larichev AB, Babadzhanian AR, Fomin AN, et al. Kliniko-farmakokineticheskie paralleli perioperacionnoj antibiotikoprofilaktiki v abdominal'noj hirurgii [Clinical and pharmacokinetic parallels of perioperative antibiotic prophylaxis in abdominal surgery]. *Rossijskij medicinskij zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2018; 24 (2): 73-77. (in Russ.).]
33. Родоман Г.В., Мальгина Н.В., Разбирин В.Н., [и др.]. Метод локального отрицательного давления в профилактике инфекционных раневых осложнений промежностной раны после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки // Перитонит от а до я (Всероссийская школа) : Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием, Ярославль, 18–19 мая 2016 года / Под редакцией А.Б. Ларичева. – Ярославль: «Аверс-Плюс», 2016. – С. 786-788. [Rodoman GV, Mal'gina NV, Razbirin VN, et al. Metod lokal'nogo otritsatel'nogo davleniya v profilaktike infektsionnykh ranevykh oslozhneniy promezhnostnoy rany posle bryushno-promezhnostnoy ekstirpatsii pryamoy kishki; Peritonit ot a do ya (Vserossiyskaya shkola) : Materialy IX Vserossiyskoy konferentsii obshchikh khirurgov s mezhdunarodnym uchastiyem, Yaroslavl', 18–19 maya 2016 goda, pod redaktsiyey AB Laricheva [Method of local negative pressure in the prevention of infectious wound complications of the perineal wound after abdominoperineal extirpation of the rectum; Peritonitis from A to Z (All-Russian School): Materials of the IX All-Russian Conference of General Surgeons with international participation, Yaroslavl, May 18–19, 2016, edited by AB Larichev]. Yaroslavl': «Avers-Plyus» [Yaroslavl: «Avers-Plus»]. 2016; 786-788. (in Russ.).]
34. Kucejko RJ, Breen EM, Kleiman DA, Kuhnen AH, Marcello PW, Saraidaridis JT, Abelson JS. A Growing Divide? Social Determinants of the Use of Nonoperative Management of Rectal Cancer and Its Impact on Survival. *J Surg Res.* 2023; 292: 137-143. DOI: 10.1016/j.jss.2023.06.045
35. Peng Y, Huang M, Kao C. Prevalence of Depression and Anxiety in Colorectal Cancer Patients: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (3): 411. DOI: 10.3390/ijerph16030411
36. Aminisani N, Nikbakht H, Asghari Jafarabadi M, Shamshirgaran SM. Depression, anxiety, and health related quality of life among colorectal cancer survivors. *J Gastrointest Oncol.* 2017; 8: 81–88. DOI: 10.21037/jgo.2017.01.12
37. Ткаченко Г.А., Калашникова И.А., Мусаев И.Э., Кузьмичев Д.В., Польшовский А.В. Психологическая реабилитация больных колоректальным раком // Колопроктология. – 2022. – № 21 (3). – С.85–91. [Tkachenko GA, Kalashnikova IA, Musaev IE, Kuz'michev DV, Polynovskiy AV. Psihologicheskaya reabilitatsiya bol'nyh kolorektal'nym rakom [Psychological rehabilitation of patients with colorectal cancer]. *Koloproktologiya* [Coloproctology]. 2022; 21 (3): 85–91. (in Russ.).] DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-8
38. Dressler J, Njor SH, Jørgensen LN, Rasmussen M. Less Invasive Primary Treatment for Colorectal Cancer After Implementation of National Screening: A Nationwide Cohort Study. *World J Surg.* 2023; 47 (11): 2877-2887. DOI: 10.1007/s00268-023-07142-x
39. Schäfer AO. Update Rektumkarzinom: postneoadjuvantes Staging [Rectal cancer update: postneoadjuvant staging]. *Radiologie (Heidelb).* 2023; 63 (6): 451-456. German. DOI: 10.1007/s00117-023-01152-5
40. Максимова П.Е., Крамарь Т.В. Влияние опухолевого микроокружения на резистентность терапии колоректального рака // Медицинская наука Крыма: от истоков к современности: сборник материалов Научно-практической конференции, Симферополь, 22 декабря 2022 года / Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского». – Симферополь: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 2022. – С.113-118. [Maksimova PE, Kramar' TV. Vliyaniye opukholevogo mikrookruzheniya na rezistentnost' terapii kolorektal'nogo raka; Meditsinskaya nauka Kryma: ot istokov k sovremennosti : sbornik materialov Nauchno-prakticheskoy konferentsii, Simferopol', 22 dekabrya 2022 goda; Krymskiy federal'nyy universitet imeni VI Vernadskogo, Institut «Meditsinskaya akademiya imeni SI Georgiyevskogo» [The influence of the tumor microenvironment on treatment resistance in colorectal cancer; Medical science of Crimea: from origins to the present: collection of materials of the Scientific and Practical Conference, Simferopol, December 22, 2022; Crimean Federal University named after VI Vernadsky, Institute "Medical Academy named after VI Georgievsky"]. Simferopol': Federal'noye gosudarstvennoye avtonomnoye obrazovatel'noye uchrezhdeniye vysshego obrazovaniya "Krymskiy federal'nyy universitet imeni VI Vernadskogo" [Simferopol: Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after VI Vernadsky"]. 2022; 113-118. (in Russ.).]
41. Русин И.В., Побылещ А.М., Кояло С.И., Хильмончик И.В. Лапароскопические операции в хирургическом отделении // Актуальные проблемы медицины: сборник материалов итоговой научно-практической конференции, Гродно, 26 января 2023 года. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2023. – С.329-330. [Rusin IV, Pobylec AM, Koyalo SI, Hil'monchik IV. Laparoskopicheskiye operatsii v khirurgicheskom otdelenii; Aktual'nyye problemy meditsiny: sbornik materialov itogovoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Grodno, 26 yanvarya 2023 goda. – Grodno: Grodnenkiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Grodno: Grodno State Medical University.]. 2023; 329-330. (in Russ.).]
42. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., [и др.]. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // Злокачественные опухоли. – 2021. – № 11 (3S2-1). – С.330-372. [Fedyanin My, Gladkov OA, Gordeev SS, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka obodochnoj kishki i rektosigmoidnogo soedineniya [Practical recommendations for drug treatment of colon and rectosigmoid cancer]. *Zlokachestvennyye opuholi* [Malignant tumors]. 2021; 11 (3S2-1): 330-372. (in Russ.).]
43. Горелик С.Г., Дуганова М.В. Реабилитация стомированных больных // Медицинская сестра. – 2017. – № (5). – С.34-36. [Gorelik SG, Duganova MV. Reabilitatsiya stomirovannykh bol'nykh [Rehabilitation of ostomy patients]. *Medicinskaya sestra* [Nurse]. 2017; (5): 34-36. (in Russ.).]

44. Костин А.А., Крашенков О.П., Коновалов О.Е., Иваников И.О. Организация наблюдения пациентов третьей клинической группы после лечения неоплазий колоректальной локализации // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 3. – С.65-68. [Kostin AA, Krashenkov OP, Kononov OE, Ivanikov IO. Organizatsiya nablyudeniya pacientov tret'ej klinicheskoy gruppy posle lecheniya neoplazij kolorektal'noj lokalizatsii [Organization of observation of patients of the third clinical group after treatment of colorectal neoplasia]. Kremlevskaya medicina; Klinicheskij vestnik [Kremlin medicine; Clinical Bulletin]. 2022; 3: 65-68. (in Russ.)]. DOI: 10.26269/9m4d-bm84
45. Сидоров Д.В., Бакасов И.А., Ложкин М.В., Гришин Н.А. Статус циркулярного края резекции и непреднамеренная перфорация стенки кишки при брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки // VII Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи 2021»: Тезисы форума. Материалы VII Петербургского международного онкологического форума, Санкт-Петербург, 21–27 июня 2021 года. – Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2021. – С.11. [Sidorov DV, Bakasov IA, Lozhkin MV, Grishin NA. Status tsirkulyarnogo kraja rezektsii i neprednamerennaya perforatsiya stenki kishki pri bryushno-promezhnostnoy ekstirpatsii pryamoj kish; VII Peterburgskiy mezhdunarodnyy onkologicheskij forum "Belye Nochi 2021": Tezisy foruma; Materialy VII Peterburgskogo mezhdunarodnogo onkologicheskogo foruma, Sankt-Peterburg, 21–27 iyunya 2021 goda [Status of the circular resection margin and unintentional perforation of the intestinal wall during abdominoperineal extirpation of the rectum; VII St Petersburg International Oncology Forum "White Nights 2021": Abstracts of the forum; Materials of the VII St Petersburg International Oncology Forum, St Petersburg, June 21–27, 2021]. Sankt-Peterburg: Voprosy onkologii [St Petersburg: Oncology issues]. 2021; 11. (in Russ.)].
46. Гриценко Е.В., Алексеева А.В., Оловянная Н.П., Васильева Н.Г. Диспансерное наблюдение больных с онкологическими заболеваниями в условиях поликлиники // Вопросы медицинской реабилитации: Сборник научных трудов по итогам Межрегиональной научно-практической конференции, Чебоксары, 21 сентября 2018 года. – Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2018. – С. 117-120 [Gritsenko YE, Alekseyeva AV, Olovyannaya NP, Vasil'yeva NG. Dispansernoye nablyudeniye bol'nykh s onkologicheskimi zabolevaniyami v usloviyakh polikliniki; Voprosy meditsinskoj reabilitatsii: Sbornik nauchnykh trudov po itogam Mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Cheboksary, 21 sentyabrya 2018 goda [Dispensary observation of patients with cancer in a clinic; Issues of medical rehabilitation: Collection of scientific papers based on the results of the Interregional Scientific and Practical Conference, Cheboksary, September 21, 2018]. Cheboksary: Chuvashskiy gosudarstvennyy universitet imeni IN Ul'yanova [Cheboksary: Chuvash State University named after IN Ulyanov]. 2018; 117-120. (in Russ.)].
47. Хасанов Р.Ш., Камалов И.А. Профилактика тромбозов лёгочной артерии у онкологических больных в течение первого года диспансерного наблюдения // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 96 (1). – С.13-16. [Hasanov RSh, Kamalov IA. Profilaktika tromboembolii lyogochnoj arterii u onkologicheskikh bol'nykh v techenie pervogo goda dispansernogo nablyudeniya [Prevention of pulmonary embolism in cancer patients during the first year of follow-up]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2015; 96 (1): 13-16. (in Russ.)]. DOI: 10.17750/KMJ2015-013

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ КОМОРБИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ

МУТАЛОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой 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: emutalova@mail.ru

АРСЛАНОВА РЕНАТА МАРСЕЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0003-6477-753X; врач ООО МЦ Гиппократ, 453115, Стерлитамак, ул. Локомотивная, 2Б. Тел. 8-927-935-99-11. E-mail: renatarlanova30@gmail.com

ХИСМАТУЛЛИНА ЗАРЕМА РИМОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8674-2803; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73. E-mail: hzr07@mail.ru

НИГМАТУЛЛИНА АЛЬБИНА ЭЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; канд. мед. наук, доцент 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: albanigma@mail.ru

ГАЛЯУТДИНОВА 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 № 1, 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

АСАДУЛЛИНА ГУЛЬНАРА ВЕНЕРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; канд. мед. наук, доцент 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: asgunara@rambler.ru

САМИГУЛЛИНА ЛИАНА ИСКАНДАРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; канд. мед. наук, доцент 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: liana_sam@inbox.ru

РУСТЯМОВА ЗУЛЬФИЯ ЯВДАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; канд. мед. наук, доцент 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: rzulfiya@yandex.ru

САДИКОВА РЕГИНА ИЛЬГИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; канд. мед. наук, 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: regina281210@yandex.ru

ФРИД СВЕТАНА АРКАДЬЕВНА, ORCID ID: 000-0003-0131-4266; канд. мед. наук, доцент 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: valex69@mail.ru

КАМАЛТДИНОВ ЭЛЬДАР РУСЛАНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0006-0068-2795; студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8-347-272-41-73

МУСИНА ФЛАРИСА САБИРЬЯНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; канд. мед. наук, доцент 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: musinaflarisa@mail.ru

Реферат. Введение. Псориазическая болезнь представляет собой генетически детерминированное заболевание мультифакториальной природы, которое поражает около 2% популяции. Согласно современным представлениям о данной патологии, отмечается высокий уровень коморбидных заболеваний, особенно связанных с поражением сердечно-сосудистой системы. **Цель исследования** - комплексный анализ особенностей эпидемиологических и клинических данных, связывающих псориаз с сердечно-сосудистыми факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Материал и методы.** Проведен обзор и анализ современных научных данных в базах E-library, PubMed/Medline, Web of Science, Google Scholar и Cyberleninka за период с 2000 года по настоящее время. **Результаты и их обсуждение.** Собрана актуальная информация о коморбидной сердечно-сосудистой патологии при псориазе. Систематизированы данные, связанные с анализом возможных патофизиологические механизмов, оправдывающих эту связь, проанализировали способы стратификации сердечно-сосудистого риска у больных псориазом. **Заключение.** Различные исследования показали, что псориаз связан с большой распространенностью развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, дислипидемию, ожирение и метаболический синдром. Обсуждается связь между степенью тяжести псориаза и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также прогностические риски с показателями смертности. Предложенные общие патогенетические механизмы включают генетические факторы, воспалительные пути, секрецию адипокинов, инсулинорезистентность, состав и функцию липопротеинов, ангиогенез, оксидативный стресс и гиперкоагуляцию.

Ключевые слова: псориаз, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания.

Для ссылки: Муталова Э.Г., Арсланова Р.М., Хисматуллина З.Р. [и др.]. Кардиоваскулярная коморбидность у пациентов с псориазом // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.67–72. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).67-72.

CARDIOVASCULAR COMORBIDITY IN PATIENTS WITH PSORIASIS

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

ARSLANOVA RENATA M., ORCID ID: 0009-0003-6477-753X; Physician at the Hippocrates MC, 2B Lokomotivnaya str., 453115 Sterlitamak, Russia. Tel.: +7-927-935-99-11. E-mail: renatarslanova30@gmail.com

KHISMATULLINA ZAREMA R., ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Dermatology/Venereology with further-education courses in dermatology/venereology and cosmetology, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73. E-mail: hzr07@mail.ru

NIGMATULLINA ALBINA E., ORCID ID: 0000-0002-3511-8477; Cand. sc. med., Associate Professor at 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: albanigma@mail.ru

GALYAUDINOVA VELENA R., ORCID ID: 0000-0001-9715-6930; Assistant Professor at 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: velenagalyautdinova1704@gmail.com

KAMALTDINOVA GULNARA J., ORCID ID: 0000-0002-1193-7240; Cand. sc. med., Associate Professor at 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: kgj69@mail.ru

ASADULLINA GULNARA V., ORCID ID: 0000-0003-2736-0041; Cand. sc. med., Associate Professor at 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: asgulnara@rambler.ru

SAMIGULLINA LIANA I., ORCID ID: 0000-0003-1876-7325; Cand. sc. med., Associate Professor at 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: liana_sam@inbox.ru

RUSTYAMOVA ZULFIYA YA., ORCID ID: 0000-0002-8353-0140; Cand. sc. med., Associate Professor at 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: rzulfiya@yandex.ru

SADIKOVA REGINA I., ORCID ID: 0000-0002-6653-9194; Cand. sc. med., Assistant Professor at 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: regina281210@yandex.ru

FRID SVETLANA A., ORCID ID: 000-0003-0131-4266; Cand. sc. med., Associate Professor at 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: valex69@mail.ru

KAMALTDINOV ELДАР R., ORCID ID: 0009-0006-0068-2795; 5th year student at the Faculty of General Medicine, Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., 450000 Ufa, Russia. Tel.: +7-347-272-41-73

MUSINA FLARISA S., ORCID ID: 0000-0002-0898-7052; Cand. sc. med., Associate Professor at 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: musinaflarisa@mail.ru

Abstract. Introduction. Psoriatic disease is a genetically determined disease of a multifactorial nature that affects about 2% of the population. According to modern concepts of this pathology, there is a high level of comorbidities, especially those associated with damage to the cardiovascular system. **The aim** of the study is a comprehensive analysis of the features of epidemiological and clinical data linking psoriasis with cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases. **Material and Methods.** A review and analysis of modern scientific data in the databases, such as eLibrary, PubMed/Medline, Web of Science, Google Scholar, and Cyberleninka for the period from 2000 to the present. **Results and Discussion.** Up-to-date information has been collected regarding comorbid cardiovascular pathology in psoriasis. We systematized the data related to the analysis of possible pathophysiological mechanisms that justify this relationship and analyzed the methods of cardiovascular risk stratification in patients with psoriasis. **Conclusions.** Various studies have shown that psoriasis is associated with a higher prevalence of cardiovascular diseases, including hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, and metabolic syndrome. The relationship is discussed between psoriasis severity and the risk of developing cardiovascular diseases, as well as prognostic risks with mortality rates. The common pathogenetic mechanisms proposed include genetic factors, inflammatory pathways, adipokine secretion, insulin resistance, lipoprotein composition and function, angiogenesis, oxidative stress, and hypercoagulability.

Keywords: psoriasis, cardiovascular risk, cardiovascular diseases.

For reference: Mutalova EG, Arslanova RM, Khismatullina ZR, et al. Cardiovascular comorbidity in patients with psoriasis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 67-72. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).67-72.

Введение. Псориаз (Пс) и псориатический артрит (ПсА), вместе известные как псориатическая болезнь (ПсБ), – иммуноопосредованное заболевание с хроническим и рецидивирующим течением, поражающим как кожу, так и суставы, которым страдают от 1 до 5% населения мира [1]. В последние годы многочисленные исследования показали, что Пс является системным воспалительным заболеванием, которое часто ассоциируется с различной коморбидной патологией. И Пс, и ПсА

имеют сходные механизмы развития как воспаление, вызванное Th1 и Th17 повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, в том числе TNF α , IFN- γ , IL-17, IL-22, IL-23 в коже и синовиальной оболочке [2]. ПсБ ассоциируется с высокой частотой кардиометаболических заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), дислипидемия, ожирение, метаболический синдром (МС) и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по срав-

нению с общей популяцией. Эти сопутствующие заболевания имеют общие иммунопатогенетические пути, связанные с системным воспалением, и коррелируют со степенью и тяжестью заболевания. Более того, они могут влиять на результаты лечения при ПсБ. Взаимосвязь между псориазом и повышенной частотой серьезных неблагоприятных ССЗ выявлена во многих эпидемиологических исследованиях. Впервые об ассоциации между псориазом и ССЗ сообщил Reed W. (1961), предположив, что экссудативная природа псориаза может быть отражением активных воспалительных процессов, наблюдавшихся в синовиальных оболочках суставов и коллагеново-эластичных тканях сердца и аорты [3]. В настоящее время в научной литературе широко обсуждается вопрос развития Пс как системного заболевания, которое включает поражение не только кожи, но и других органов и систем [4], к которым можно отнести ИБС, АГ, ожирение, СД, различные варианты дислипидемий, неалкогольный жировой гепатоз печени. Эти заболевания характеризуются ускоренным развитием атеросклероза. Результаты многочисленных исследований дают основание полагать, что взаимосвязь Пс с вышеперечисленной патологией организма приводит к увеличению смертности и еще более выраженному снижению качества жизни [5]. В ряде исследований показана связь между степенью тяжести Пс и риском развития ССЗ, однако определение степени тяжести псориаза варьирует в разных исследованиях. Так, в ряде работ Пс был классифицирован как тяжелый, если назначалась системная терапия (метотрексат, ретиноиды, циклоспорин, биологическая терапия) [6]. В других исследованиях тяжелый Пс определялся с учетом индекса распространенности и тяжести Пс (например, PASI более 15 баллов) [7] или определения площади поражения кожи (например, BSA выше 10%) [8].

За последние годы подтверждена роль нарушений функциональной активности эндотелия в патогенезе Пс. Поврежденный эндотелий активирует систему сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что подтверждается изменениями реологических свойств крови, склонностью к тромбообразованию и стимуляцией процессов свертывания крови [9]. Доказано, что эндотелиальная дисфункция является этапом, предшествующим появлению ранних атеросклеротических изменений в сосудистой стенке [10]. Агрегационные нарушения в сочетании с дисфункцией эндотелия у пациентов с Пс свидетельствуют о повышенном риске формирования сердечно-сосудистой патологии. В ряде исследований выявлена высокая распространенность тромбозов, что проявляется развитием инфарктов миокарда, нарушениями мозгового кровообращения, эмболиями в легочные сосуды, тромбозами, облитерирующим энтеритом, цереброваскулярными нарушениями, а также склонностью пациентов с Пс к АГ и нарушениям ритма [11]. Имеется множество данных, свидетельствующих об ассоциации Пс и ССЗ, которые могут приводить к ранней летальности пациентов. Американскими исследователями установлен повышенный риск развития инсульта у

пациентов с Пс по сравнению с населением в целом и Пс был назван независимым фактором риска инсульта [12]. В другом американском исследовании по изучению предикторов смертности было установлено, что при ассоциированном тяжелом течении Пс отмечался повышенный уровень кардиоваскулярной смертности по сравнению с общей популяцией [13]. Некоторые эпидемиологические исследования продемонстрировали связь между вульгарным Пс и ИБС [14]. Японское исследование показало более высокий риск развития инфаркта миокарда у пациентов с Пс. Это позволило авторам выделить Пс как независимый фактор риска инфаркта миокарда [15]. Caiazzo G. et al. (2018) показали, что риск сосудистых заболеваний был в 2,2 раза выше у госпитализированных больных Пс по сравнению с контрольной группой [16]. Более высокая частота ССЗ в группах больных с Пс объясняется несколькими механизмами. Высокой распространенности традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и метаболических нарушений способствует повышенная сердечно-сосудистая нагрузка у больных с Пс. Кроме того, наличие системного воспаления в сочетании с метаболическими нарушениями могут действовать синергически и способствовать повышению сердечно-сосудистого риска у этих пациентов [17].

Полиорганность поражений при Пс и ИБС позволяет предположить наличие общности ряда патогенетических механизмов развития данных заболеваний. Эти сопутствующие заболевания имеют общие иммунопатогенетические пути, связанные с системным воспалением, и связаны со степенью и тяжестью заболевания. Более того, они могут влиять на результаты лечения при псориазе [18]. В метаанализе, основанном на 11 исследованиях, было обнаружено повышение ССЗ при ПсА на 43% по сравнению с основной группой. Кроме того, риск инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний и сердечной недостаточности увеличивался на 68%, 22% и 31% соответственно [19]. У пациентов с ПсА была изучена взаимосвязь между воспалением с последующим развитием ССЗ в специальных когортных исследованиях. Выводы свидетельствуют о том, что маркеры активности и/или тяжести заболевания (полиартрит, дактилит, степень поражения кожи, повышение белков острой фазы) при ПсА были связаны с будущими сердечно-сосудистыми событиями [20]. Кроме того, выраженность атеросклеротических бляшек была связана со степенью активности и воспаления у пациентов с ПсА [21]. В метаанализе, включавшем 31 исследование с участием 665 009 пациентов с Пс и 17 902 757 человек контрольной группы без Пс, было показано, что у пациентов с Пс, особенно с тяжелым течением, имелся повышенный риск ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза, аритмии и сердечно-сосудистой смерти. Пс оставался независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [22]. В систематическом обзоре и метаанализе на основе 13 когортных исследований сообщается о повышенном риске возникновения венозных тромбозов у пациентов с Пс, а также и у пациентов с ПсА [23].

Кроме того, выявлено, что бремя сердечно-сосудистых заболеваний выше у пациентов с ПсА по сравнению с пациентами с кожным Пс: в популяционном исследовании, проведенном в Тайване, пациенты с ПсА имели более высокую частоту цереброваскулярных заболеваний по сравнению с пациентами с Пс без артрита (HR: 1,83 [1.17-2.82]) [24]. Сравнительное исследование, проведенное Husted et al. (2011), установило значительно более высокую распространенность АГ, ожирения, дислипидемии, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ПсА по сравнению с пациентами только с кожным Пс (нескорректированное отношение шансов (ОШ) для сердечно-сосудистых заболеваний: 2,59 [1,43-4,67]) [25]. Наконец, риск серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ПсА, не использующих болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, был аналогичен риску, наблюдаемому при ревматоидном артрите (РА) после поправки на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска (HR для ПсА: 1,24 [1,03-1,49], HR для РА: 1,39 [1,28-1,5]) [26].

В нескольких исследованиях было показано, что пациенты с Пс имеют повышенный риск диабета [27]. В систематическом обзоре и метаанализе когортных исследований частота СД 2 типа составляла 13,4 и 7,8/1000 пациенто-лет у пациентов с ПсА и в контрольной группе соответственно [28]. В систематическом обзоре при изучении сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний при ПсА, распространенности СД было установлено, что у пациентов с ПсА она выше [29]. Кроме того, пациенты с ПсА имели более высокий уровень гликемии натощак по сравнению с пациентами с РА [30]. Распространенность СД и инсулинорезистентности была выше у 102 пациентов с ПсА по сравнению с 82 контрольными лицами после поправки на ИМТ [31]. В исследовании Jamnitski A. et al. (2013) [29] сообщается о нарушении липидного профиля при ПсА: больные характеризовались повышенным коэффициентом атерогенности со снижением уровня холестерина ЛПВП и повышенным уровнем циркулирующих триглицеридов. Системное воспаление, оцениваемое по С-реактивному белку (СРБ), было связано с низким уровнем холестерина ЛПВП и высоким уровнем соотношения общего холестерина /ЛПВП [21]. В некоторых исследованиях было показано, что у пациентов с ПсА липидные нарушения были более выражены по сравнению с пациентами только с кожным Пс (28% против 13,5%, ОШ 2,5 [95% ДИ 1,7- 3.3]) [33]. Кроме того, липидный профиль был изменен при ПсА в большей степени по сравнению с больными с РА [32].

АГ также часто встречается у больных ПсА. В исследовании Husted et al. (2021) АГ была наиболее частым сопутствующим заболеванием ПсА (37,1%) и встречалась чаще, чем у пациентов с кожным Пс (20%) [34]. Системное воспаление влияет на развитие АГ при ПсА [31]. В настоящее время идет накопление доказательств, свидетельствующих о существовании связи между Пс и повышенным риском развития МС [34]. МС и его компоненты (цен-

тральное ожирение, АГ, инсулинорезистентность и дислипидемия) широко распространены при ПсА, варьируя с 24% до 58% [35]. Сообщается, что МС у пациентов с ПсА связан с тяжестью заболевания [36] более тесно, чем в случаях кожного псориаза Пс [37]. Выявлено, что распространенность МС выше при ПсА, чем при кожном Пс [38], и выше, чем при РА [39]. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что совокупная распространенность МС оказалась выше при ПсА ($0,46 \pm 0,06$ [0,40-0,51], чем у больных кожным Пс ($0,34 \pm 0,03$ [0,32-0,37]) [40].

В настоящее время хорошо известно, что воспаление является основным определяющим фактором атеросклероза, играющим роль в образовании бляшек, его формировании и прогрессировании [41]. Связь между воспалением и атеросклерозом была хорошо продемонстрирована при РА: провоспалительные цитокины, такие как TNF α , IL-1 и IL-6 продуцируются различными активированными клетками (Т-лимфоцитами, моноцитами, мастоцитами, адипоцитами), попадают в кровоток и потенциально воздействуют на различные ткани, в том числе на сосудистую стенку, что приводит к активации эндотелия, сосудистой дисфункции, а также изменению липидного профиля и протромботическим эффектам [42], конечным следствием является стимуляция атерогенеза. Доказано, что Пс и атеросклероз также имеют общие механизмы развития, такие как активация Th1 и Th17, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов (TNF α , IFN- γ после дифференцировки Th1 и IL17A, IL-17F, IL-22 после активации Th17). Концентрации этих воспалительных медиаторов повышены в коже, суставах и сосудах у пациентов с кожной формой Пс и/или ПсА по сравнению со здоровыми лицами. Они по-разному влияют на эндотелий, что приводит к формированию проатерогенного фенотипа [43]. Циркулирующий TNF α отдельно или в комбинации с IL-17 связывают с эндотелиальной дисфункцией при ПсА. Установлено, что IL-17 является ключевым цитокином, вызывающим воспаление при ПсБ, и IL-17 считается надежным кандидатом, связывающим Пс с развитием ССЗ [44]. Также было замечено, что ИЛ-6 участвует в воспалении суставов у больных ПсА. Специфические полиморфизмы гена IL-6 были связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями при ПсА [45]. Развитие МС при ПсБ также связано с системным и хроническим воспалением [46]. Более того, жировая ткань является резервуаром провоспалительных цитокинов, главным образом IL-6 и TNF α , и ожирение может способствовать разрастанию клеток Th17 [47]. Связь между ожирением и воспалением также может быть подтверждена вовлечением специфических адипокинов, таких как лептин и адипонектин, в метаболические нарушения, наблюдаемые при ПсБ [48].

Заключение. ПсБ ассоциируется с более высокой распространенностью кардиометаболических заболеваний по сравнению с общей популяцией. Эта распространенность выше при ПсА по сравнению с кожным Пс. ПсБ является дополнительным и независимым сердечно-сосудистым фактором риска в связи с наличием воспаления. Знание и

применение различных стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний может давать преимущество в оценке сердечно-сосудистого риска и лечения факторов сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов.

Прозрачность исследования. 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

- Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386 (9997): 983–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361 (5): 496–509. DOI:10.1056/NEJMra0804595
- Reed WB, Becker SW. Psoriasis and arthritis. A clinicopathological study. *Archives of Dermatology*. 1961; 83: 541
- Menter A, Griffiths CEM, Tebbey PW, et al. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24 (12): 1371-7. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03656.x
- Кузьмина О.А., Миронова О. Ю., Фомин В.В. Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с псориазом в клинической практике: клинический случай // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – №1. – С.94–99. [Kuz'mina OA, Mironova OYU, Fomin VV. Serdechno-sosudistye zabolevaniya u pacientov s psoriazom v klinicheskoy praktike: klinicheskij sluchaj [Cardiovascular diseases in patients with psoriasis in clinical practice: a clinical case]. *Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal [Eurasian Cardiology Journal]*. 2022; 1: 94-99. (In Russ.)]. DOI:10.38109/2225-1685-2022-1-94-99
- Egeberg A, Thyssen JP, Jensen P, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A nationwide cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97: 819–824. DOI: 10.2340/00015555-2657
- Heredi E, Vegh J, Pogacsas L, et al. Subclinical cardiovascular disease and its improvement after long-term TNF-alpha inhibitor therapy in severe psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. JEADV. 2016; 30: 1531–1536. DOI: 10.1111/jdv.13649. Epub 2016 Jul 9
- Хотко А.А., Руднева Н.С. Кардиоваскулярные риски у пациентов с псориазом (обзор литературы) // Медицинский алфавит. – 2021. – №34. – С.12–17. [Hotko AA, Rudneva NS. Kardiovaskulyarnye riski u pacientov s psoriazom (obzor literatury) [Cardiovascular risks in patients with psoriasis (literature review)]. *Medicinskij alfavit [Medical alphabet]*. 2022; 1: 94–99. (In Russ.)].
- von Stebut E, Reich K, Thaçi D, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol*. 2019 May; 139 (5): 1054–1062. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.042
- Anyfanti P, Margouta A, Goulas K, et al. Endothelial Dysfunction in Psoriasis: An Updated Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 864185. DOI: 10.3389/fmed.2022.864185
- Hillary T, Clijmans J, Vermeire S, et al. Venous thrombotic events in psoriasis patients: a systematic review with meta-analysis. *Ann Med*. 2021; 53 (1): 1074–1081. DOI: 10.1080/07853890.2021.1942974
- Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129 (10): 2411-8. DOI: 10.1038/jid.2009.112
- Boehncke WH. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol*. 2018; 9: 579. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00579
- Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 512–516. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.11.013
- Shiba M, Kato T, Izumi T, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis: A cross-sectional patient-population study in a Japanese hospital. *J Cardiol*. 2019; 73 (4): 276–279. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.10.008
- Caiazza G, Fabbrocini G, Di Caprio R, et al. Psoriasis, cardiovascular events, and biologics: lights and shadows. *Front Immunol*. 2018; 9: 1668. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01668
- Puig Lluís. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (1): 58. DOI: 10.3390/ijms19010058
- Toussirot E, Gallais-Sérézal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriatic disease. *Front Immunol*. 2022; 13: 970371. DOI: 10.3389/fimmu.2022.970371
- Polachek A, Touma Z, Anderson M, et al. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res*. 2017; 69 (1): 67–74. DOI: 10.1002/acr.22926
- Eder L, Wu Y, Chandran V, et al. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (9): 1680–1686. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207980
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(10): 1830–1835. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205267
- Liu L, Cui S, Liu M, et al. Psoriasis increased the risk of adverse cardiovascular outcomes: A new systematic review and meta-analysis of cohort study. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 829709. DOI: 10.3389/fcvm.2022.829709
- Chen TL, Lee LL, Huang HK, et al. Association of psoriasis with incident venous thromboembolism and peripheral vascular disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022; 158: 59–67. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.4918
- Chin YY, Yu HS, Li WC, et al. Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: A nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 (10): 1262–8. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04706.x
- Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res*. 2011; 63 (12): 1729–1735. DOI: 10.1002/acr.20627
- Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (2): 326–32. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
- Puig L. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci*. 2017; 19 (1): 58. DOI: 10.3390/ijms19010058
- Yuan Z, Guo Y. Risk of incident type 2 diabetes in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-

- analysis of cohort studies. *Int J Rheum Dis.* 2022; 25 (9): 1029-1037. DOI: 10.1111/1756-185X.14375
29. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (2): 211–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201194
 30. Mok CC, Ko GT, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63 (2): 195–202. DOI: 10.1002/acr.20363
 31. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. *Rheumatol (Oxford).* 2008; 47 (5): 718–23. DOI: 10.1093/rheumatology/ken090
 32. Jafri K, Bartels CM, Shin D, et al. Incidence and management of cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Care Res.* 2017; 69 (1): 51–57. DOI: 10.1002/acr.23094
 33. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63 (12): 1729–1735. DOI: 10.1002/acr.20627
 34. Hao Y, Zhu YJ, Zou S, et al. Metabolic syndrome and psoriasis: Mechanisms and future directions. *Front Immunol.* 2021; 12: 711060. DOI: 10.3389/fimmu.2021.711060
 35. Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: A narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021; 13: 1759720X21998279. DOI: 10.1177/1759720X21998279
 36. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, et al. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol.* 2014; 41 (7): 1357–65. DOI: 10.3899/jrheum.140021
 37. Lin IC, Heck JE, Chen L, et al. Psoriasis severity and cardiometabolic risk factors in a representative us national study. *Am J Clin Dermatol.* 2021; 22 (5): 719–30. DOI: 10.1007/s40257-021-00600-z
 38. Chin YY, Yu HS, Li WC, et al. Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: A nation-wide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27 (10): 1262–1268. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04706.x
 39. Mok CC, Ko GT, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63 (2): 195–202. DOI: 10.1002/acr.20363
 40. Loganathan A, Kamalaraj N, El-Haddad C, et al. Systematic review and meta-analysis on prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis. *Int J Rheum Dis.* 2021; 24: 1112–1120. DOI: 10.1111/1756-185X.14147
 41. Teklu M, Parel PM, Mehta NN. Psoriasis and cardiometabolic diseases: The impact of inflammation on vascular health. *Psoriasis (Auckl).* 2021; 11: 99–108. DOI: 10.2147/PTT.S320016
 42. Castaneda S, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30 (5): 851–69. DOI: 10.1016/j.berh.2016.10.006
 43. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, et al. Cardiometabolic comorbidities in Ra and psa: Lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15 (8): 461–74. DOI: 10.1038/s41584-019-0256-0
 44. Armstrong EJ, Krueger JG. Lipoprotein metabolism and inflammation in patients with psoriasis. *Am J Cardiol.* 2016; 118 (4): 603–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.060
 45. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012; 379: 1205–1213. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
 46. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444 (7121): 860–867. DOI: 10.1038/nature05485
 47. Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic role of il-17-Producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases. *J Clin Med.* 2017; 6 (7): 68. DOI: 10.3390/jcm6070068
 48. Toussirot E. Mini-review: The contribution of adipokines to joint inflammation in inflammatory rheumatic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 606560. DOI: 10.3389/fendo.2020.606560

COVID-19 В СИРИИ: СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ГУМАНИТАРНЫЕ АСПЕКТЫ

НИЗАМИ СУЛТАН АБДЕЛЬХАДИ, ORCID ID: 0009-0000-7463-8144, Researcher ID: JJD-1344-2023; студент 4 курса по специальности «Лечебное дело», ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. Тел.: +79161148529. E-mail: sultannezame9@gmail.com

ПРОТАСОВ АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8452-5776, Scopus Author ID: 0000-0001-8452-5776, Researcher ID: H-5971-2017; докт. мед. наук, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, доцент, заместитель начальника управления международных отношений, заведующий отделом международного сотрудничества и образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, магистр по специальности «Менеджмент международного образования», Россия, 443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. Тел.: +7 846 374 10 04, доб. 4617. E-mail: a.d.protasov@samsmu.ru

ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; Заслуженный деятель науки Российской Федерации, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: a.v.zhestkov@samsmu.ru

ФАЛАЛЕЕВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0009-0005-6692-0779; Researcher ID: KBA-9998-2024; ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18. Тел.: +7 846 374 10 04, доб. 4574. E-mail: e.a.falaleeva@samsmu.ru

Реферат. Введение. Проблемы, с которыми сталкивалось население в Сирийской Арабской Республике, изменялись в течение последних 12 лет. Продолжающаяся война и ее последствия для страны и населения сделали практически невозможным решение каких-либо новых задач. В таких сложных условиях пришедшая в страну пандемия COVID-19 усугубила ситуацию. **Цель.** Проанализировать информацию, объясняющую вспышку пандемии COVID-19 в Сирии, ее последствия, меры, принятые для сдерживания пандемии, и трудности, с которыми пришлось столкнуться. **Материалы и методы.** Статья посвящена обзору литературы по вопросу пандемии COVID-19 в Сирии. **Результаты и обсуждение.** В период с марта 2020 года по апрель 2022 года различные регионы Сирии сообщили о 197244 подтвержденных случаях по всей стране. Кроме того, сообщалось о 7182 случаях смерти от COVID-19. В контролируемых правительством районах Сирии число умерших было больше по сравнению с другими регионами страны (северо-запад и северо-восток Сирии). Заболеваемость COVID-19 в районах, контролируемых правительством, и на северо-востоке Сирии уменьшалась с февраля и с апреля 2022 года, соответственно. Ограниченные возможности тестирования и отсутствие прозрачности в предоставляемой информации затрудняют точную оценку ситуации с COVID-19. В густонаселенных районах и лагерях для временного содержания отмечается отсутствие профилактических и гигиенических мер. Исходя из наличия коек интенсивной терапии с аппаратами искусственной вентиляции легких, Сирия может адекватно пролечить около 6500 пациентов с COVID-19, что составляет менее четверти от общего числа нуждающихся. **Выводы.** Пандемия COVID-19 значительно усложнила ситуацию в системе здравоохранения Сирии за счет большого количества заболевших. Разрушение медицинских учреждений и массовый исход медицинских работников привели к перегрузке оставшегося медицинского персонала и психологическому стрессу. Ограниченный доступ к достоверной информации препятствовал точному отслеживанию и документированию распространения вируса. Плохие условия жизни в густонаселенных районах и лагерях для временного проживания привели к распространению пандемии. Несмотря на усилия гуманитарных организаций и международных партнеров, поддержка и поставки остаются недостаточными. Пандемия также оказала значительное психологическое воздействие на медицинских работников и усугубила экономический кризис и социальную несправедливость в регионе. Решение этих проблем требует действий, направленных на поддержание психического здоровья медицинских работников, сотрудничество и помощь со стороны международных партнеров, а также усилия по расширению вакцинации. Цели в области устойчивого развития могут способствовать мероприятиям по восстановлению Сирии и повышению ее устойчивости к будущим пандемиям.

Ключевые слова: COVID-19, Сирия, пандемия, кризис в области здравоохранения, вакцинация, гуманитарное воздействие, инфраструктура здравоохранения, цели в области устойчивого развития.

Для ссылки: Низами С.А., Протасов А.Д., Жестков А.В., Фалалеева Е.А. Covid-19 в Сирии: социально-экономические, медицинские, психологические и гуманитарные аспекты // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С. 73–80. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).73-80.

COVID-19 IN SYRIA: EXPLORING THE SOCIOECONOMIC, HEALTH, PSYCHOLOGICAL AND HUMANITARIAN IMPACTS AND MANIFESTATIONS

NEZAMI SULTAN A., ORCID ID: 0009-0000-7463-8144, Researcher ID: JJD-1344-2023; 4th-year undergraduate student, General Medicine, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya str., 443099 Samara, Samara Region, Volga Federal District, Russia. Tel.: +79161148529, E-mail: sultannezame9@gmail.com

PROTASOV ANDREI D., ORCID ID: 0000-0001-8452-5776, Scopus Author ID: 0000-0001-8452-5776, Researcher ID: H-5971-2017; M.D., PhD, Professor at the Department of Microbiology, Immunology and Allergology, Associate Professor, Deputy Chief of the Department of International Relations, Samara State Medical University, Master of the Management of International Education, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Samara Region, Volga Federal District, Russia. Tel.: +7 846 374 10 04, ext. 4617, E-mail: a.d.protasov@samsmu.ru

ZHESTKOV ALEXANDER V., ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; Honoured Scientist of the Russian Federation, M.D., PhD, Professor, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Samara Region, Volga Federal District, Russia. E-mail: a.v.zhestkov@samsmu.ru

FALALEEVA EVGENIYA A., ORCID ID: 0009-0005-6692-0779; Researcher ID: KBA-9998-2024; Assistant Professor at the Department of Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, 18 Gagarina str., 443079 Samara, Samara Region, Volga Federal District, Russia. Tel.: +7 846 374 10 04, ext. 4574, E-mail: e.a.falaleeva@samsmu.ru

Abstract. Introduction. The challenges that have been facing the Syrian population inside the Syrian Arab Republic varied during the last 12 years. The ongoing war and its general impacts on the country and population made it nearly impossible to face any new challenges. In such difficult environment, the COVID-19 pandemic arrived to the country adding salt to injury. **Aim.** This article aims to gather the reliable information that explains the breakout of COVID-19 pandemic in Syria, its consequences on the war-torn country, the measures taken to restrain the pandemic, and the difficulties that have been faced while constraining the pandemic. **Materials and Methods.** This study review focuses on the published articles and surveys that examine the COVID-19 pandemic in Syria. **Results and Discussion.** Between March 2020 and April 2022, different regions in Syria reported 197,244 confirmed cases all around the country. Also, 7,182 deaths from COVID-19 have been reported. The government-controlled areas have shown practically larger death numbers than other areas, followed by north-west and north-east Syria. COVID-19 cases in government-controlled areas and north-east Syria have been declining since April and February 2022, respectively. Limited testing and lack of transparency make it difficult to accurately track the virus's spread. High-density residential areas and internally displaced persons camps (IPD) are front on to burdensome threat due to the lack of basic prevention equipment and hygiene measures. While only 58 out of 111 public hospitals are fully functioning and many healthcare workers have fled, the pandemic spreads among people and cases show a high increase. Based on available ICU beds with ventilators, Syria can adequately treat around 6,500 COVID-19 cases which is not close to the quarter of the total number of actual affected cases. **Conclusions.** Making it much more tough for the Syrian fragile health care system, the COVID-19 pandemic has burdened the general situation with more pressure and affected cases. The destruction of health facilities and the exodus of healthcare providers have left the remaining medical staff overburdened and psychologically stressed. The limited access to reliable information has hindered accurate tracking and documentation of the virus's spread. The poor living situation in high-density residential areas and IDP camps have mainly led to the spread of the pandemic. Despite efforts by humanitarian organizations and international partners, support and supplies remain insufficient. The pandemic has also had a significant psychological impact on healthcare providers and exacerbated the economic crisis and social injustices in the region. Addressing these challenges requires targeted interventions to support healthcare providers' mental well-being, collaboration and aid from international partners, and efforts to improve vaccine acceptance rates. Sustainable development goals can provide potential solutions for Syria's recovery and resilience against future pandemics.

Keywords: COVID-19, Syria, pandemic, health crisis, vaccination, humanitarian impact, healthcare infrastructure, sustainable development goals.

For reference: Nezami SA, Protasov AD, Zhestkov AV, Falaleeva EA. Covid-19 in Syria: exploring the socioeconomic, health, psychological and humanitarian impacts and manifestations. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 73-80. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).73-80.

In December 2019, the COVID-19 pandemic continuous its transmission in different parts of the world. Although the disease has gained significant traction in several regions around Syria, most notably Lebanon, Jordan, and Iran, its transmission in Syria was comparatively delayed. The first case of COVID-19 in Syria was in March 22, 2020, comparably later than other regions [1, 2], followed by the first recorded fatality approximately one week thereafter [3, 4].

Over the course of a 12-year duration, the protracted Syrian conflict has manifested profound and debilitating consequences upon Syrian society. The general health care infrastructure is destroyed, the war also resulted 6.6 million displaced individuals, living in camps and lack basic living needs. Furthermore, a massive economic crisis has faced the country. Undoubtedly, the healthcare sector has experienced a significant blow as a result of this protracted conflict. Approximately 50% of health facilities have been decimated, exacerbating the scarcity of accessible medical establishments. The ramifications extend beyond mere physical destruction, as up to 70%

of healthcare providers have fled the nation in search of safety, substantially augmenting both the workload and psychological stress placed upon the remaining, overburdened medical staff. However, the already unfortunate circumstances were compounded by the arrival of the COVID-19 pandemic. The virus found its way into the country through various channels, causing widespread impact on Syrians residing within its borders, including the 6.6 million internally displaced individuals.

Despite the challenging circumstances and limited access to reliable information, the situation initially appeared relatively stable based on available data. This paradoxical scenario raised doubts among certain sources, questioning the accuracy of the information provided. However, the virus soon began to rapidly spread across different areas of the country, further exacerbating the already fragile healthcare system. Astonishingly, the mortality rates remained relatively low, despite the inadequacies in healthcare infrastructure. Moreover, there was a noticeable reluctance among civilians to accept vaccination against the virus.

Aim. This article aims to analyze and assess the published articles and studies pertaining to the manifestation of the COVID-19 pandemic in Syria. By examining information from various online sources, we will present the findings and consequences of the pandemic. Furthermore, we will propose practical measures and solutions that could help prevent future threats in Syria and other war-torn nations. Also, we suggest some achievable solutions to solve the current fragile health situation and further threatens of future pandemics.

Material and methods. Study review of the published articles and surveys of Covid-19 pandemic and its manifestations in Syria. Its impacts on different aspects of the region and the measures that led to spread of the virus. General review of the studies, surveys, numerical statistics and articles that covers the topic between the years 2020–2024. Different searching browsers as google scholar, main pages of local and international health organizations (World Health Organization, Syrian American Medical Society, Doctors Without Borders etc.) and published articles are used to obtain necessary information for this article. By systematically curating specialized articles and conducting extensive research, valuable information related to the topic is collected. Additionally, the article

incorporates resources that align with international sustainable goals. Collecting the data and give a final conclusion that conveys different aspects of the topic.

Results and discussion. According to dependable sources, between 22 March 2020 and 23 April 2022, a total of 197,244 confirmed cases of COVID-19 were reported in Syria [5]. Over the same period, there were 7,182 reported deaths related to the disease. Among these deaths, 3,150 (43.86%) occurred in areas controlled by the government (GOS), 2,459 (34.24%) occurred in north-west Syria (NWS), and 1,573 (21.90%) occurred in north-east Syria (NES) [5]. Specifically, COVID-19 cases in areas controlled by the government (GOS) showed a decrease during April 2022. The 7-day moving average of new cases dropped to 4, compared with an average of 16 cases in March 2022 [5]. In north-east Syria (NES), there has been a decline in COVID-19 cases since February 2022. The peak occurred on 12 February, with a 7-day moving average of 63 cases, which decreased to 1 case by the end of April 2022 (see fig. 1) [5-9].

Available data shows that the transmission of the virus in Syria is a result of different factors. One significant issue is the lack of transparency and information sharing by Syrian ministries, resulting in unconfirmed reported COVID-19 data. For illustration, we found difference

Confirmed cases

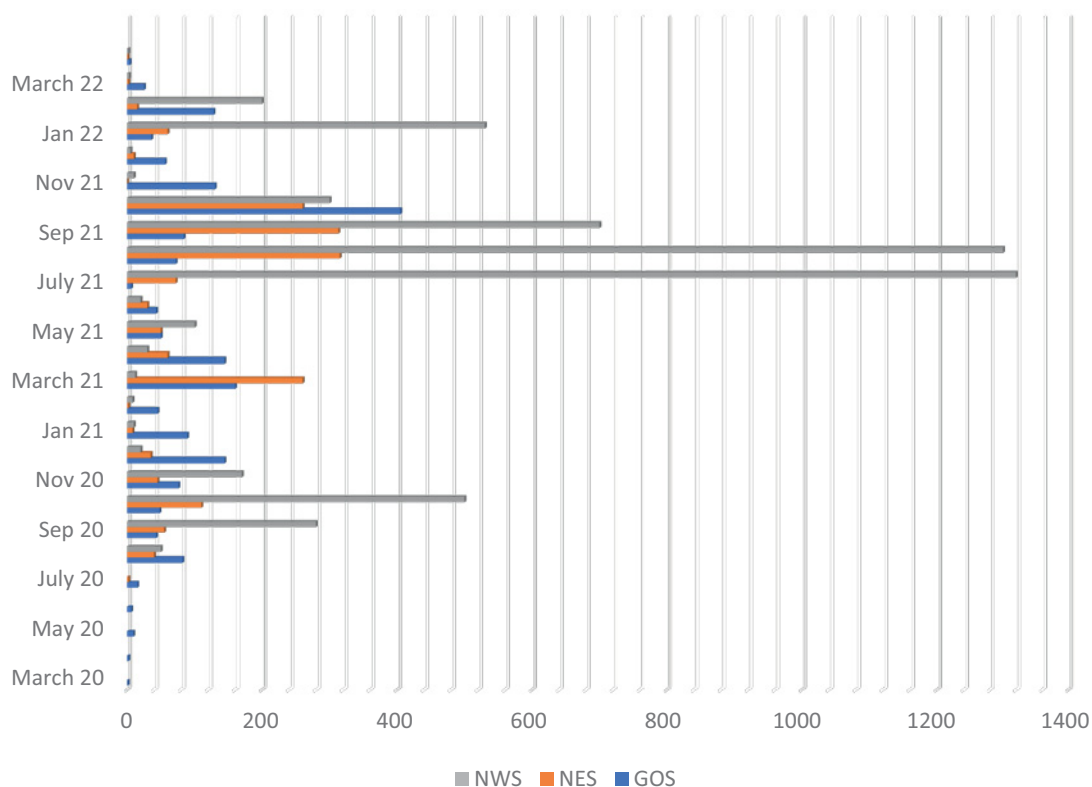


Fig 1. The monthly reported Covid-19 cases in Government controlled Syria (GOS), north-east Syria (NES) and north-west Syria (NWS) between the period March 22, 2020 up to March 22, 2022

Рис. 1. Ежемесячные отчёты о случаях заболевания COVID-19 на территориях Сирии, контролируемых правительством (GOS), в северо-восточной Сирии (NES) и северо-западной Сирии (NWS) в период с 22 марта 2020 г. по 22 марта 2022 г

between cases and death statistics reported by governmental ministries and the Syrian Observatory for Human Rights (SOHR), a UK-based human rights monitor, where the later reported higher numbers [10]. Also, different regions in Syria are controlled by different entities such as Idlib, which makes it a difficult task to track the spread of the virus throughout the country [11]. Additionally, only approximately one hundred tests conducted daily in Damascus are possible, that is due to the lack of testing equipment and health care institute capacities. This mainly led to spread of the virus. Moreover, asymptomatic cases were ignored since the low capacity is low, and only severely symptomatic people are tested. Furthermore, elderlies (above 60 years old) diagnosed pulmonary infections and pneumonia were detected as most of death cases [12]. Disturbingly, doctors receive instructions from multiple Syrian intelligence officers to conceal these deaths and avoid alarming the public through the media. The above-mentioned factors make it very suspectable to obtain correct numerical statistics and circumstance higher risk of infection in High-density residential areas and rudimentary camps and even in government-controlled areas [11].

The set of measures that must be taken to prevent the spread of the COVID-19 pandemic that have been sat by national organizations as WHO; including social distance, wearing protective equipment, avoiding crowded places, applying quarantine in highly effected areas etc., are not possible for Syrians in various places. For example, the globally largest group of internally displaced people (IDPs) in north-west Syria (NWS) are already living in a small area with a massive crowd and unable to apply any of the suggested measures. Studies show that the lack of clean water, electricity, and basic humanitarian needs in such areas are increasing the risk of spread of infectious diseases and big provokers of spread of future diseases [13]. The lack of advanced or mid-advanced medical facilities and centers also facilitating the increase of infected and death cases; where testing of the virus in different forms is not being performed in the area. In response to the potential threat of a COVID-19 outbreak within Internally Displaced Persons (IDP) camps, humanitarian organizations have advocated for the establishment of mobile testing facilities. However, the execution of such initiatives necessitates approval from the Damascus regime, thus hindering immediate implementation and potentially exposing camp residents to heightened risks. Consequently, inhabitants have resorted to independently conducting partially organized training sessions on essential preventive measures such as handwashing [5].

Furthermore, it is imperative to acknowledge the profound impact of the protracted decade-long conflict on the healthcare infrastructure in Syria. The health system in the region has faced severe challenges and setbacks, exacerbating the vulnerabilities of populations residing in conflict-affected areas like IDP camps.

Data from the World Health Organization (WHO) and Syria's Ministry of Health indicate that out of the total 111 public hospitals in Syria, only 58 are fully functioning, and approximately 70 percent of healthcare workers

have fled. Private hospitals in the areas controlled by the Assad regime encounter similar challenges and shortages as public hospitals [14]. According to scholarly investigations, the capacity to effectively manage COVID-19 cases within Syria is projected to cap at 6,500 cases. This estimation is grounded on the existing count of intensive care unit (ICU) beds equipped with ventilators dispersed throughout the nation, approximated at 325 units. The calculation takes into consideration insights gleaned from global COVID-19 studies, suggesting that approximately 5 percent of cases necessitate critical care interventions.

Moreover, the research highlights a notable deficiency in essential resources such as masks and personal protective equipment (PPE), underscoring the broader challenges faced by the Syrian healthcare system in adequately addressing the demands posed by the ongoing pandemic [15].

In a dedicated humanitarian effort, the United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs has dispatched an extra allocation comprising 5,000 N95 masks to bolster the existing inventory of personal protective equipment (PPE) within the northwest region of Syria. Further underscored by collaborative support, both Russia and China have contributed essential mask provisions to territories under the governance of the Assad regime. Concurrently, these nations have advocated for the alleviation of sanctions imposed on Syria as a strategic measure to combat and mitigate the challenges presented by the COVID-19 pandemic [16].

In Syria, a confluence of economic collapse, enduringly high inflation rates, and pervasive corruption has pervaded the societal fabric. Notably, the adoption of COVID-19 preventive measures hinges significantly on individual financial means, resulting in a scenario where only the affluent segment of the population can comfortably afford essential self-isolation practices.

This socioeconomic divide is accentuated by the stark reality that a substantial 83% of Syrians endure impoverished living conditions. The onset of the COVID-19 pandemic in mid-March 2020 has catalyzed a surge in both prices and scarcities of vital commodities and disinfectants throughout the nation. Moreover, the economic landscape has been further strained by a notable escalation in fuel costs, with diesel experiencing a staggering surge exceeding 160% and petrol prices soaring by 248%, thereby compounding the prevailing economic hardships experienced by the populace [16]. Among the populace, individuals grappling with poverty and vulnerability, especially those dependent on unskilled daily wage labor, have borne the brunt of adverse impacts stemming from business shutdowns and escalating living expenses. This demographic segment, predominantly affected by these economic shifts, has encountered significant challenges in adequately meeting nutritional needs. Resultantly, these affected individuals have found themselves constrained to restrict both the quantity and diversity of their meals due to financial constraints imposed by the prevailing circumstances [17].

Addressing the psychological impact of the ongoing pandemic, a study found that among the participants, 83.4% reported experiencing depressive symptoms,

while 69.6% reported experiencing anxiety symptoms [18]. This further adds to the psychological pressure faced by healthcare providers within the Syrian health system, with higher levels of anxiety being accompanied by a greater likelihood of developing psychological disorders. A research study examining the psychological effects experienced by healthcare workers in Syria during the COVID-19 pandemic was conducted [19].

The data collection process comprised two stages: the first stage involved gathering information from medical staff prior to the announcement of any COVID-19 cases in Syria, while the second stage captured data after a two-month interval from the first stage, thus providing insights into the status of medical staff during the ongoing pandemic. In total, the study included 660 participants who were categorized as healthcare workers, namely nurses, medical doctors, medical residents, dentists, pharmacists, or laboratory doctors. The results of this study indicated that a substantial proportion of participants in both phases experienced poor sleep quality. Specifically, within the first sample, 72.4% reported inadequate sleep quality, whereas for the second sample, this figure reached 80%. Additionally, more than 40% of the first sample exhibited favorable scores on the Kessler scale, while 17% indicated severe stress disorder. In contrast, the second sample demonstrated lower scores, with 29.8% and 27.9% respectively on the same index. Moreover, the study found that over 70% of the participants from both samples reported experiencing mild generalized stress disorder. It is important to note that these findings highlight the prevalence of psychological distress among healthcare workers in Syria during the COVID-19 pandemic, emphasizing the necessity for targeted interventions to support and protect the mental well-being of these individuals [18]. Furthermore, the current pandemic has exacerbated the existing economic crisis and social injustices in the region [19].

The COVID-19 pandemic has had a discernible impact on the Syrian food supply, exacerbating the already precarious economic conditions prevailing in the country. One significant effect experienced by the World Food Program (WFP) in Syria was observed in the price dynamics of white rice, reaching its highest point in the month of April. To maintain its food supply chain, WFP Syria was compelled to acquire rice from Thailand, leading to a noteworthy 12 percent escalation in price compared to the prevailing import prices witnessed prior to the onset of the crisis [20].

While the COVID-19 pandemic has prompted various measures to restrict movement, these actions have resulted in significant consequences such as business closures and disruptions to traditional Ramadan festivities. These circumstances have led to a state of panic-buying among consumers, which in turn has led to a notable increase in commodity prices. This surge in prices is not exclusive to a specific timeframe but has persisted beyond the removal of the primary COVID-19-related restrictions. This indicates that there are underlying structural economic issues in Syria that are fueling the continuous inflation of goods prices. However, it is important to note that the containment measures implemented to control the spread of

COVID-19 are also exerting additional pressure on prices in Syria. Therefore, if movement restrictions are reintroduced in the forthcoming months, it is reasonable to anticipate a similar trend of price increases [20].

In the context of vaccination efforts within Syria, a cross-sectional study spanning from January 3 to March 17, 2021, was conducted to assess public perception and attitudes towards immunization. The study deployed a structured self-administered questionnaire, distributed in two distinct phases. Initially, the questionnaire was disseminated through a Google form on social media platforms, followed by the physical distribution of a paper version to patients, their companions, and individuals at public healthcare facilities.

Among the 7531 respondents, the gender distribution indicated that 46.5% were male and 53.5% were female, demonstrating a balanced representation. The demographic age group of 18-24 years comprised 41.5% of the respondents. Noteworthy sources of information for participants included healthcare workers (50.9%) and social media users (46.3%).

Analysis revealed that 37% of participants expressed willingness to receive the COVID-19 vaccine, while 31% remained uncertain about vaccination. The primary factors driving vaccine hesitancy included concerns regarding potential side effects (62.4%) and mistrust towards the vaccine formula (58.8%). A notable 29.5% of participants perceived COVID-19 as a significant personal risk.

Furthermore, vaccination intentions displayed significant correlations with various demographic factors such as gender, residential status, financial standing, educational attainment, and geographic origin. As of December 31, 2022, Syria has received a vaccine allocation covering 38.7% of the population. Notably, 20% of the total vaccines acquired stemmed from bilateral agreements, with the remaining 80% procured through the COVAX initiative (see Fig. 2) [7, 9]. Conversely, the inoculation coverage within Syria indicates that merely 12% of the overall populace has received a minimum of one vaccine dose, while a mere 7.4% of individuals have completed the full vaccination regimen. The cumulative count of dispensed vaccine doses stands at 3,677,141, with a corresponding figure of 2,463,358 individuals having undergone vaccination procedures [5].

The limited numbers of the current vaccinated individuals are attributed to a variety of factors outlined in the aforementioned study, as well as additional considerations (see Fig. 3) [21].

Suggesting some solutions that can be obtained in the Syrian land starts with the sustainable development goals

Zero Hunger (SDG2): A well-nourished and resilient population is better equipped to fight diseases. By promoting sustainable agriculture, improving food security, and supporting nutrition interventions, this goal can enhance the overall health and resistance of the people in Syria.

Good Health and Well-being (Sustainable Development Goal (SDG) 3): This goal directly focuses on combating epidemics and addressing public health emergencies. It can help to ensure access to quality

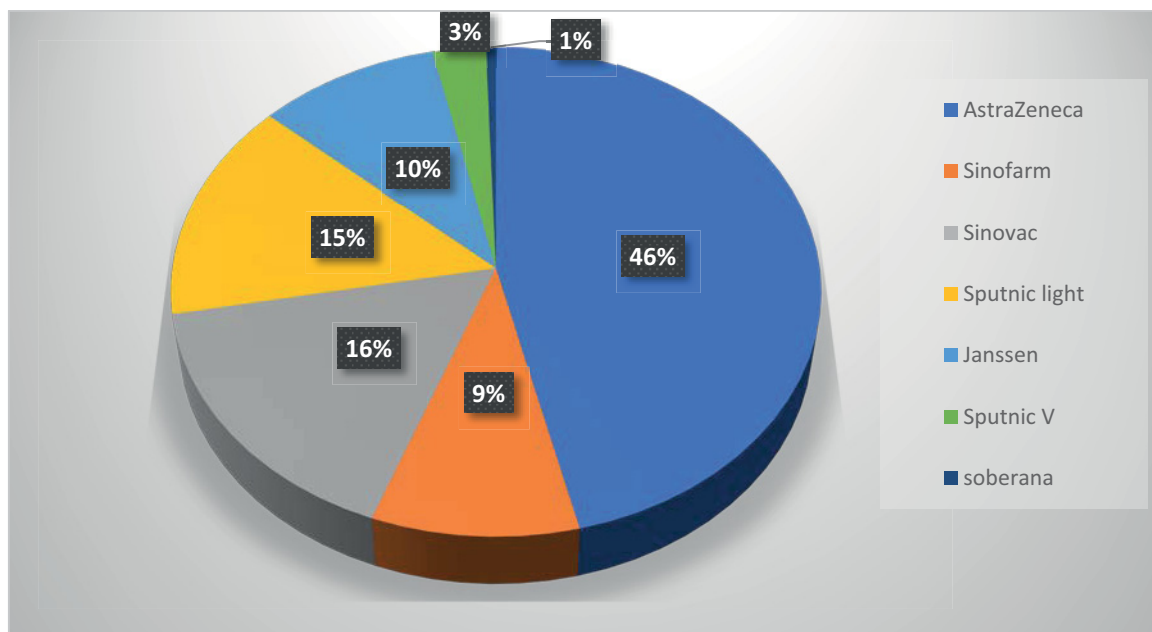


Fig 2. The percentages of fully vaccinated populations depending on vaccine type [7]
Рис. 2. Доля полностью вакцинированного населения по типам вакцины [7]

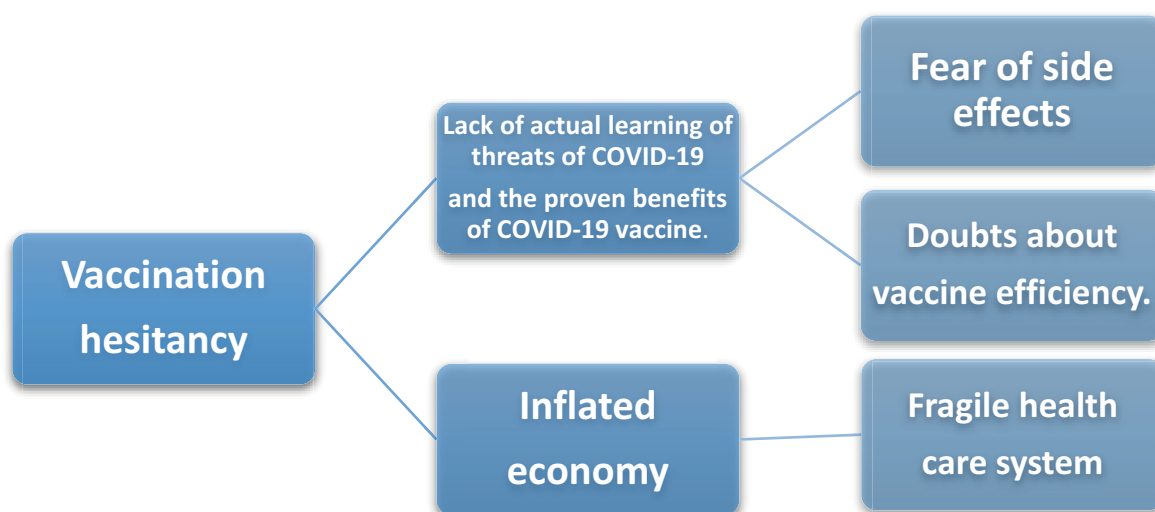


Fig 3. The most common factors that led to low vaccinated population
Рис. 3. Наиболее распространённые факторы, которые привели к низкому уровню вакцинации населения

healthcare services, necessary infrastructure, vaccines, and medicines for the Syrian population.

Quality Education (SDG4): Education is critical for creating awareness and empowering communities to take preventive measures during epidemics. Education initiatives that focus on health and hygiene can help in disseminating crucial information leading to better prevention and control of the outbreak.

Clean Water and Sanitation (SDG6): The provision of access to clean water and adequate sanitation infrastructure plays a pivotal role in the containment of epidemics. By effectively implementing measures to achieve this objective, the incidence of waterborne illnesses can be curtailed, and hygiene standards can be enhanced, consequently diminishing the repercussions of epidemic outbreaks.

Peace, Justice, and Strong Institutions (SDG16): Ending the conflict and establishing stable governance structures are crucial to effectively address the epidemic situation in Syria. Stable institutions can ensure the efficient deployment of resources and the smooth functioning of healthcare systems.

In crisis situations like Syria, the implementation of sustainable development goals can be challenging due to the urgency and complexity of the context. However, utilizing the SDGs as a framework can provide a comprehensive and holistic approach to addressing the epidemic situation in Syria and pave the way for long-term recovery and resilience.

Conclusion.

To sum up everything that has been stated so far, the emergence of the COVID-19 pandemic in

Syria has exacerbated the already dire healthcare situation in the country due to the protracted conflict. The destruction of health facilities and the exodus of healthcare providers have left the remaining medical staff overburdened and under immense psychological stress. The arrival of the virus has further strained the fragile healthcare system, with widespread impact on Syrians, including the internally displaced individuals. Despite the challenges and limited access to reliable information, the initial stability quickly gave way to rapid spread, putting additional pressure on the healthcare infrastructure. Surprisingly, the mortality rates have remained relatively low, highlighting the need for further investigation into the reasons behind this phenomenon. There has also been a hesitancy among civilians to accept vaccination against the virus, necessitating efforts to improve vaccine acceptance rates. This article aims to analyze and assess the impact of the pandemic in Syria, presenting findings and proposing practical measures to prevent future threats in Syria and other war-torn nations. Additionally, achievable solutions are suggested to address the current fragile health situation and mitigate the risks of future pandemics. In addition to the detailed challenges outlined, it is crucial to recognize the multifaceted impact of these issues on the overall resilience of the healthcare system and the well-being of the population in Syria. The inadequate testing capacity not only skews data accuracy but also impedes timely identification and isolation of cases, hindering effective disease control measures.

The lack of transparency in reporting can lead to a deficit in public trust and adherence to recommended health guidelines, further complicating efforts to mitigate the spread of the virus. Moreover, the strain on healthcare facilities and personnel exacerbates the vulnerability of both COVID-19 patients and individuals requiring medical attention for other health concerns.

Efforts to address these challenges should involve not only boosting testing capabilities but also enhancing data transparency, strengthening healthcare infrastructure, and ensuring access to accurate information for both healthcare workers and the general population. Collaborative initiatives focusing on improving living conditions in high-density areas and IDP camps can significantly aid in reducing transmission risks and safeguarding public health in the face of the ongoing pandemic.

Efforts by humanitarian organizations and international partners to provide support and supplies have been implemented but remain insufficient. The situation calls for further collaboration and aid to effectively combat the pandemic in Syria.

The ongoing pandemic has had a significant psychological impact on healthcare providers in Syria, with a high prevalence of depressive and anxiety symptoms reported. Targeted interventions are necessary to support and protect their mental well-being. Additionally, the pandemic has exacerbated the economic crisis and social injustices in the region, particularly impacting the food supply and resulting in increased prices. The vaccination rate in Syria remains low, with vaccine hesitancy driven by fears of side effects and mistrust of the vaccine formula. To address these

challenges, sustainable development goals can offer potential solutions for the Syrian land.

Transparency of the study. *The authors played a significant role in formulating, planning, and crafting the manuscript and approved the final draft. The research was carried out autonomously, devoid of any monetary or external pressures, and the authors did not receive any remuneration for their scholarly endeavors.*

Declaration of financial and other relationships. *The research was undertaken free from any external financial or other impacts, and the authors were actively involved in conceiving, structuring, and developing the manuscript, giving their approval for the ultimate version. The authors take complete accountability for submitting the final manuscript for publication.*

REFERENCES

1. Syrian Arab republic: Covid-19 update no. 03-25 March 2020. Situation report, OCHA, WHO. 25 Mar 2020. Available at: https://reliefweb.int/report/syrian-arab-republic/syrian-arab-republic-covid-19-update-no-03-25-march-2020?fbclid=IwAR3YrN5_q-N0ku9HCkduGiPIMMs6CilaENZryjKL-3YQPvzrL_L2oMwldGA (Accessed: 28 November, 2023).
2. Abo Kasem R, Almansour M. COVID-19 during the crisis in the Syrian Arab Republic. *East Mediterr Health J.* 2021; 27(1): 5–6. DOI:10.26719/2021.27.1.5
3. Syrian Arab Republic: Covid-19 Update no. 05-10 April 2020. Situation report, OCHA, WHO. 10 Apr 2020. Available at: <https://reliefweb.int/report/syrian-arab-republic/syrian-arab-republic-covid-19-update-no-05-10-april-2020> (Accessed: 28 November, 2023).
4. Alrasheedi AA. COVID-19 Statistics in the Arab World by the End of October 2022: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2022; 14 (12): e32670. DOI:10.7759/cureus.32670
5. WHO Syria Monthly COVID-19 Bulletin (December 2022). Situation report, WHO. 25 Jan 2023. Available at: <https://reliefweb.int/report/syrian-arab-republic/who-syria-monthly-covid-19-bulletin-december-2022> (Accessed: 28 November, 2023).
6. Najjar M, Albuaini S, Fadel M, Aljbawi A, Mohsen F, Sulaiman S, Kouksi A. COVID-19 Disease in Syrian Patients With Cancer: Clinical Manifestations, Laboratory Findings, Treatment, and Outcomes. *JCO Glob Oncol.* 2022; 8: e2100283. DOI:10.1200/GO.21.00283
7. Syrian Arab Republic: COVID-19 Weekly Epidemiological Bulletin | EPI Week: 22W28 (10 – 16 July 2022) 18 July 2022. Situation report, WHO. 18 Jul 2022. Available at: <https://reliefweb.int/report/syrian-arab-republic/syrian-arab-republic-covid-19-weekly-epidemiological-bulletin-epi-week-22w28-10-16-july-2022-18-july-2022> (Accessed: 28 November, 2023).
8. Edouard Mathieu, Hannah Ritchie, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Saloni Dattani, Diana Beltekian, Esteban Ortiz-Ospina and Max Roser. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Published online at OurWorldInData.org. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus> [Online Resource] (Accessed: 28 November, 2023).
9. WHO Syria monthly Covid-19 Bulletin (December 2022). Situation report, WHO. 25 Jan 2023. Available at: <https://reliefweb.int/report/syrian-arab-republic/who-syria-monthly-covid-19-bulletin-december-2022> (Accessed: 28 November, 2023).
10. Nassar RI, Thiab S, Alkoudsi KT, Basheti IA. COVID-19 infected patients' experiences in Syria, and the role of the pharmacists during their infection. *Pharm Pract (Granada).* 2022; 20 (1): 2617. DOI:10.18549/PharmPract.2022.1.2617

11. Daw MA. The Impact of Armed Conflict on the Epidemiological Situation of COVID-19 in Libya, Syria and Yemen. *Front Public Health*. 2021; 9: 667364. DOI: 10.3389/fpubh.2021.667364
12. United Nations. Syria: As coronavirus threat intensifies, ceasefire more urgent than ever. UN news, Global perspective Human stories. Available at: <https://news.un.org/en/story/2020/04/1062862> (Accessed: 28 November, 2023).
13. Bizri NA, Alam W, Mobayed T, Tamim H, Makki M, Mushrrafieh U. COVID-19 in conflict region: the arab levant response. *BMC Public Health*. 2021; 21 (1): 1590. DOI:10.1186/s12889-021-11580-4
14. Mazen Gharibah, Zaki Mehchy. Covid-19 Pandemic: Syria's Response and Healthcare Capacity. The London school of economics and political science. 2020. Available at: https://eprints.lse.ac.uk/103841/1/CRP_covid_19_in_Syria_policy_memo_published.pdf (Accessed: 28th of November, 2023).
15. Swed S, Bohsas H, Albrahim H, Hafez W, Shoib S, Sawaf B, Rais MA, Aljabali A, Shaheen N, Elsayed M, Rakab A. Health-care provider burnout in Syria during COVID-19 pandemic's Omicron wave. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (50): e32308. DOI:10.1097/MD.00000000000032308
16. Syrian Arab Republic: Covid-19 Update no. 05-10 April 2020. Situation report, OCHA, WHO. Available at: <https://reliefweb.int/report/syrian-arab-republic/syrian-arab-republic-covid-19-update-no-05-10-april-2020> (Accessed: 28 November, 2023).
17. The socio-economic impacts of the COVID-19 pandemic in the Syrian Arab Republic (April – June 2020). World Food Programme, 2020. Available at: <https://syria.un.org/en/137874-syria-socio-economic-impacts-covid-19-pandemic-october-2020> (Accessed: 28 November, 2023).
18. Kakaje A, Mansour S, Ghareeb A. Was a forced lockdown adequate for a country in conflict? A psychological perspective from the Syrian population. *Qatar Med J*. 2021; 2021 (1): 17. DOI:10.5339/qmj.2021.17
19. Forman R, Ciancaglini L, Garces PSJ, Neli M, Mossialos E. Another crisis in the sorrowland: COVID-19 in northeast Syria. *J Glob Health*. 2022; 12: 03033. DOI:10.7189/jogh.12.03033
20. Shibani M, Alzabibi MA, Mouhandes AE, Alsuliman T, Mouki A, Ismail H, Alhayk S, Rmman AA, Mansour M, Marrawi M, Alhalabi N, Habib MB, Albuni MK, Al-Moujahed A, Sawaf B; Data Collection Group. COVID-19 vaccination acceptance among Syrian population: a nationwide cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021; 21 (1): 2117. DOI:10.1186/s12889-021-12186-6
21. Mohamad O, Zamlout A, AlKhoury N, et al. Factors associated with the intention of Syrian adult population to accept COVID19 vaccination: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021; 21: 1310. DOI:10.1186/s12889-021-11361-z

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ОТДЕЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ ИХ МЕТАБОЛИЗМА В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

СКВОРЦОВА ОЛЬГА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3329-6445, аспирант кафедры педиатрии Института профессионального образования, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: skvorcova_a@bk.ru

МИГАЧЁВА НАТАЛЬЯ БЕГИЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, докт. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

E-mail: nbmigacheva@gmail.com

КАГАНОВА ТАТЬЯНА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1559-3908, докт. мед. наук, профессор кафедры педиатрии ИПО, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: t.i.kaganova@samsmu.ru

ЛЯМИН АРТЕМ ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5905-1895, докт. мед. наук, доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru

АНТИПОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5295-3554, биолог Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

E-mail: v.a.antipov@samsmu.ru

Реферат. Введение. Избыток массы тела и ожирение являются одной из приоритетных проблем в мировой педиатрии. В последние годы все более активно обсуждается роль микробиоты кишечника в развитии различных патологических состояний, в том числе детского ожирения и его осложнений. Были представлены данные, характеризующие изменения микробиоты кишечника у пациентов с лишним весом и их потенциальная роль в формировании этого заболевания. **Цель.** Рассмотреть ключевые моменты формирования микробиоты кишечника в неонатальном периоде и взаимосвязь этого процесса с развитием ожирения в последующие годы жизни ребенка, особенности микробиологического пейзажа у пациентов с ожирением и функциональная роль отдельных метаболитов в его формировании. **Материал и методы.** Обзор научной литературы в базах данных биомедицинских публикаций PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar и Cochrane library. **Результаты и их обсуждение.** Кишечная микробиота симбиотически взаимодействует с организмом человека, влияя на метаболическую активность и физиологические особенности. Микробиота, сформированная в раннем возрасте, является основой здоровья в целом, однако неблагоприятные воздействия на процессы формирования кишечной микробиоты младенца, среди которых рождение нефизиологическим путем, искусственное вскармливание, лечение антибактериальными препаратами, могут приводить к формированию патологических состояний. Качественные изменения кишечной микробиоты и нарушения синтеза короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с ожирением играют значимую роль в процессах метаболизма. Избыточное количество короткоцепочечных жирных кислот, вырабатываемых определенными представителями кишечной микробиоты, представляет собой дополнительный источник энергии и может вызывать ее дисбаланс, способствуя развитию ожирения. **Заключение.** Отдельные представители кишечной микробиоты в дальнейшем могут быть рассмотрены как предикторы развития осложнений ожирения. Основные короткоцепочечные жирные кислоты являются лишь малой частью широкого спектра метаболитов, продуцируемых кишечными бактериями, которые также оказывают свое влияние на метаболический и иммунный гомеостаз хозяина.

Ключевые слова: микробиота кишечника, метаболитом, короткоцепочечные жирные кислоты, ожирение у детей, метаболический синдром.

Для ссылки. Скворцова О.В., Мигачёва Н.Б., Каганова Т.И., [и др.]. Роль микробиоты кишечника и отдельных продуктов их метаболизма в развитии ожирения у детей // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.81–87. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).81-87.

ROLE OF GUT MICROBIOTA AND SELECTED METABOLIC PRODUCTS IN THE DEVELOPMENT OF CHILDHOOD OBESITY

SKVORTSOVA OLGA V., ORCID ID: 0000-0003-3329-6445, Postgraduate Student, Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia.

E-mail: skvorcova_a@bk.ru

MIGACHEVA NATALIA B., ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, Dr. sc. med., Head of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia.

E-mail: nbmigacheva@gmail.com

KAGANOVA TATIANA I., ORCID ID: 0000-0002-1559-3908, Dr. sc. med., Professor at the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia.

E-mail: t.i.kaganova@samsmu.ru

LYAMIN ARTEM V., ORCID ID: 0000-0002-5905-1895, Dr. sc. med., Director of the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru

Abstract. Introduction. Obesity is one of the major problems in pediatrics worldwide. In recent years, the role of the gut microbiota in the development of various pathological conditions, including childhood obesity and its complications, has been increasingly discussed. We have presented the data characterizing changes in the gut microbiota in overweight patients and discussed their potential role in the development of this disease. **Aim.** To consider the key points of forming the intestinal microbiota in the neonatal period and the relationship of this process with the development of obesity in the subsequent years of the child's life, the peculiarities of the microbiological landscape in obese patients, and the functional role of individual metabolites in its formation. **Materials and Methods.** A review of the scientific literature in the biomedical publication databases, such as PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar, and the Cochrane Library. **Results and Discussion.** Gut microbiota interact symbiotically with the human body, influencing metabolic activity and physiological characteristics. The microbiota formed at an early age are the basis of general health, but unfavorable influences on the processes of formation of the infant's intestinal microbiota, such as non-physiological birth, artificial feeding, treatment with antibacterial drugs, can lead to the formation of pathological conditions. Metabolic processes in obese patients are particularly affected by qualitative changes in the intestinal microbiota and impaired synthesis of short-chain fatty acids. Excessive quantities of short-chain fatty acids produced by specific members of the gut microbiota represent an additional energy source and could lead to an energy imbalance, contributing to the development of obesity. **Conclusions.** Individual members of the gut microbiota can also be considered as predictors of obesity complications. Essential short-chain fatty acids are only a small part of the wide range of metabolites produced by gut bacteria, which also exert their influence on the metabolic and immune homeostasis of the human body. **Keywords:** gut microbiota, metabolome, short-chain fatty acids, children obesity, metabolic syndrome. **For reference:** Skvortsova OV, Migacheva NB, Kaganova TI, et al. The role of gut microbiota and selected metabolic products in the development of childhood obesity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 81-87. **DOI:** 10.20969/VSKM.2024.17(3).81-87.

Введение. В течение нескольких десятилетий одна из самых важных медицинских и социальных проблем – детское ожирение, которое не поддается стабилизации и носит глобальный характер. Несмотря на пристальное внимание и серьезные усилия со стороны ученых, общественности и органов здравоохранения, мы продолжаем наблюдать значительную тенденцию роста распространенности этого заболевания с формированием множества осложнений в детском и молодом возрасте. Большинство исследований, посвященных изучению эпидемиологии избыточного веса и ожирения в педиатрической популяции, демонстрируют значительный рост заболеваемости в Мексике, Бразилии, странах Европы, США и, к сожалению, в России. Например, в Мексике рост частоты встречаемости детского ожирения и избытка массы тела с 1999 года по 2012 вырос с 25,5 до 32%. В 2018 году суммарная распространенность избыточного веса и ожирения продолжила расти и составила 35,7% [1]. В США, где проблема детского ожирения носит критический характер, распространенность этого заболевания с 1999 по 2018 год выросла с 14,7 до 19,2% [2]. По данным Всемирной организации Здравоохранения эпидемиологическая ситуация в странах Европы с 1975 года неуклонно ухудшается, при этом в каждой из них распространенность детского ожирения превышает 10%, а распространенность избытка массы тела – 30% [3]. Неутешительной эпидемиологическая ситуация по данной патологии выглядит и в нашей стране. По данным проведенных исследований в различных регионах РФ частота встречаемости детского ожирения в среднем достигает 14,5% [4, 5]. К сожалению, помимо высокой распространенности самого ожирения, серьезную проблему представляет и большое количество осложнений, сформированных уже в детском возрасте, в том числе метаболического синдрома. Так, по данным

научной литературы, в США распространенность только метаболического синдрома у детей достигает 8,5% [6]. Такие высокие показатели свидетельствуют о напряженной эпидемиологической ситуации, которая ставит перед учеными определенные задачи и требует поиска новых путей их решения.

В последние десятилетия вопросы формирования ожирения и способы влияния на патогенетические механизмы, лежащие в основе его развития, рассматриваются учеными не только на физиологическом, биохимическом, генетическом уровнях, но и с позиции эпигенетики, гликомики, а также микробиологии. Последнее направление в настоящее время представляет достаточно широкие перспективы и дает определенную надежду на решение проблемы как с точки зрения новых возможностей лечения, так и с позиции способов его профилактики, а также ранней диагностики и прогнозирования возможных осложнений.

Цель исследования. Рассмотреть ключевые моменты формирования микробиоты кишечника в неонатальном периоде и взаимосвязь этого процесса с развитием ожирения в последующие годы жизни ребенка, особенности микробиологического пейзажа у пациентов с ожирением и функциональная роль отдельных метаболитов в его формировании.

Материалы и методы. Обзор отечественной и зарубежной научной литературы в базах данных биомедицинских публикаций PubMed, Medline, eLibrary, Google Scholar и Cochrane library.

Результаты и их обсуждение.

1. Взаимосвязь формирования микробиоты кишечника в неонатальном периоде с развитием ожирения в последующие годы жизни ребенка. Микробиота кишечника (МК) – одна из самых сложных экосистем организма, содержащая огромное количество популяций различных микроорганизмов с большим видовым разнообразием, ассоцииро-

ваным с разными отделами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7]. Более 100 триллионов бактерий в кишечнике человека действуют симбиотически с хозяином и с различными внешними раздражителями. Количество бактерий увеличивается от проксимальных к дистальным отделам ЖКТ, и толстый кишечник содержит более 70% всех микроорганизмов [8]. Такое количество бактерий приводит к различной метаболической активности и влияет на физиологические особенности хозяина. Видовое разнообразие участвует в метаболизме непереваренных полисахаридов, выработке витаминов, синтезе желчных кислот, играет роль в дифференцировке клеток кишечного эпителия, участвует в регуляции работы иммунной системы, экспрессии генов и тем самым может влиять на формирование какой-либо патологии [9, 10].

Имеются убедительные данные о том, что микробиота, сформированная в раннем возрасте, является основой здоровья человека в целом, а различные неблагоприятные воздействия на процессы формирования МК младенца могут приводить к реализации в последующем многих патологических состояний и большой группы хронических неинфекционных заболеваний [11]. Именно поэтому, в соответствии с концепцией первых 1000 дней жизни, профилактику таких заболеваний, в том числе ожирения, необходимо начинать с контроля влияния на МК факторов окружающей среды в раннем детском возрасте. Известно, что с первыми микробами ребенок встречается еще внутриутробно, через плаценту и амниотическую жидкость [12, 13]. Однако основная колонизация пищеварительного тракта начинается с момента рождения. Этот процесс включает в себя три этапа: прохождение по родовым путям, грудное вскармливание и переход на нормальное питание, характерное для взрослого человека [14]. При рождении кишечник человека содержит незначительное количество бактерий, но сразу после родов начинает заселяться рядом микроорганизмов – процесс, на который влияют различные экзогенные и эндогенные факторы (вагинальная и фекальная микробиота матери, окружающая среда, бактериальная флора кожи). В течение первых 12-24 часов внеутробной жизни основными кишечными бактериями являются факультативно-анаэробные микроорганизмы – *Escherichia coli*, представители родов *Enterococcus* и *Streptococcus*. Впоследствии, со второго по третий день, эти бактерии создают анаэробную среду, способствующую росту облигатных анаэробов (*Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp.) [15]. Предположительно, это происходит за счет снижения окислительно-восстановительного потенциала окружающей среды. В течение двух недель бактериальная популяция увеличивается с преобладанием представителей родов *Bacteroides* и *Clostridium*. У детей, находящихся на грудном вскармливании, преобладают *Bifidobacterium* spp. На их долю приходится 60%-90% фекальной флоры, тогда как на долю молочнокислых бактерий – около 1% [16]. В норме, после первых 4-6 месяцев жизни начинается введение прикорма, что приводит к дальнейшей дифференцировке микроорганизмов, при-

сутствующих у взрослых. К ним относятся *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [15]. Таким образом, правильное формирование МК в младенчестве является одной из самых значимых составляющих развития детского организма и, согласно исследованиям, значительно снижает риски развития патологических состояний в будущем, включая ожирение.

Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на формирование МК у новорожденного, является рождение нефизиологическим путем. В настоящее время описаны отличия формирования МК у детей, рожденных естественным путем и с помощью кесарева сечения, и продемонстрировано, что риск развития ожирения у детей, рожденных оперативным путем, был значимо выше [17, 18]. В то же время, при проведении масштабного швейцарского исследования, в котором были собраны анамнестические данные более 97 тысяч молодых людей положительной взаимосвязи развития ожирения со способом родоразрешения матери выявлено не было [19]. Имеющиеся противоречия, безусловно, требуют проведения дальнейших исследований в данной области.

Еще одним широко обсуждаемым фактором, способным оказывать влияние на формирование ожирения у детей, является грудное вскармливание. Известно, что материнское молоко содержит множество разнообразных микроорганизмов, включая определенные представители родов *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Lactobacillus*. Они вносят непосредственный вклад в формирование МК ребенка [20, 21]. Согласно крупному ретроспективному многоцентровому исследованию, включающему 12 стран и 4740 обследуемых пациентов, дети, находившиеся на грудном вскармливании, имели значимо более низкий риск развития ожирения в 9-11 летнем возрасте по сравнению с детьми, получавшими искусственное вскармливание [22].

Кроме того, фактором, напрямую связанным с формированием МК у ребенка, является антибактериальная терапия матери во время беременности или грудного вскармливания, а также использование антибиотиков при лечении новорожденных. Была получена статистически значимая взаимосвязь изменения состава микробиоты родовых путей при пероральном применении антибактериальной терапии в любом триместре беременности, что потенциально может влиять на формирование МК новорожденного [23]. Было выявлено значительное изменение состава МК, которое заключалось в снижении количества бактерий рода *Bifidobacterium* и увеличении количества представителей родов *Klebsiella* и *Enterococcus* у детей, получавших антибиотики, по сравнению с контрольной группой. Полное восстановление МК в среднем происходило лишь через 12 месяцев [24]. Очевидно, что подобные результаты являются поводом для размышления и более подробного изучения факторов, влияющих на развитие ожирения у детей из групп риска, а также поиска способов влияния на формирование МК у детей на всех этапах жизни и развития.

2. Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с ожирением и его значение в патогенезе

заболевания. Появление первых предположений о том, что у пациентов с ожирением изменение МК может являться как одним из следствий, так и патогенетической составляющей этого заболевания послужило поводом для проведения множества исследований в этой области. Главной особенностью МК у пациентов с ожирением, имеющим серьезную доказательную базу, является изменение соотношения Firmicutes и Bacteroidetes в сторону уменьшения последних [25, 26]. В исследованиях, проведенных на грызунах, было отмечено, что избыточное количество Firmicutes было пропорционально степени ожирения у мышей [27]. Было показано, что увеличение численности видов *Clostridium leptum* и *Eubacterium hallii* в совокупности со снижением уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Clostridium difficile* ассоциировано с ожирением и избыточным весом у детей дошкольного и школьного возраста [28]. Также, у людей с ожирением значительно выше уровень таких представителей Firmicutes, как *Clostridium coccoides*, *C. leptum* и порядка Enterobacteriales (*Escherichia coli*), но содержание бактерий рода *Lactobacillus* при этом снижено [29]. Кроме того, было доказано, что указанные виды Firmicutes положительно коррелируют с наличием висцерального ожирения, в то время как *C. difficile* и различные представители рода *Staphylococcus*, напротив, демонстрируют положительную корреляцию с низким индексом массы тела [30].

Определенные особенности при ожирении, в том числе у детей, описаны и для количественного и качественного состава микроорганизмов, относящихся к типу Bacteroidetes, который состоит в основном из грамотрицательных бактерий, в отличие от преимущественно грамположительных бактерий типа Firmicutes. Было проведено несколько исследований, которые выявили положительную взаимосвязь между количественным содержанием *Bacteroides fragilis* и ожирением в детском возрасте. Также у детей с ожирением и избытком массы тела количество *Lactobacillus spp.* было выше, чем у детей без ожирения. В то же время, бактерии, принадлежащие к другим типам (*Methanobrevibacter smithii*, *Akkermansia muciniphila*, а также представители семейства Bifidobacteriaceae) были ассоциированы с низким индексом массы тела [31].

Одна из гипотез о роли микробиоты в развитии ожирения заключается в способности бактерий извлекать энергию из неперевариваемых полисахаридов, что является дополнительным источником калорий для организма хозяина [32]. Другая теория предполагает, что МК может регулировать уровни липополисахаридов в крови, дисбаланс которых может способствовать возникновению хронического неспецифического воспаления (ХНВ) на фоне ожирения [33]. Кроме того, предполагается, что МК человека способна регулировать экспрессию генов организма хозяина, связанных с запасом и расходом энергии [30]. Также, определенную роль в формировании осложнений ожирения приписывают микроорганизмам типа Proteobacteria. Так, показано, что при увеличении численности протеобактерий происходит снижение продукции слизи, что приво-

дит к повреждению защитного кишечного барьера и также способствует развитию ХНВ [34].

Наконец, ученым удалось приблизиться к описанию функций *Akkermansia muciniphila* – единственному в настоящее время культивируемому представителю типа Verrucomicrobia. Бактерии рода *Akkermansia* являются муциндеградирующими бактериями, которые участвуют в обеспечении целостности кишечного барьера и поддерживают состав МК в состоянии зубиоза, что потенциально способствует сохранению нормальной массы тела [35, 36]. Отмечено, что сниженные уровни *A. muciniphila* наблюдались у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и нарушениями обмена веществ, что позволяет предположить наличие у этих бактерий противовоспалительных свойств [37].

Таким образом, полученные результаты, с одной стороны, свидетельствуют о значимой роли МК в формировании ожирения и дают основания для размышлений на тему возможностей ее модификации для профилактики и лечения этого заболевания. С другой стороны, мы сегодня понимаем, что МК является мощной системой, способной к саморегуляции, оказывающей эпигенетическое влияние на реализацию генетической программы организма, в связи с чем реальные возможности коррекции МК с терапевтической или превентивной целью должны быть тщательно спланированы и оценены в клинических исследованиях.

3. Роль короткоцепочечных жирных кислот в метаболизме и формировании ожирения. Важнейшей частью исследований МК является изучение не только видового разнообразия и функций отдельных микроорганизмов, но и конечные продукты жизнедеятельности определенных бактерий. Такими продуктами являются биоактивные метаболиты, которые связывают целевые рецепторы, активируют сигнальные каскады и модулируют метаболические пути с локальными и системными эффектами [38, 39]. Основными продуктами метаболизма, представляющими наибольший интерес с позиции изучения вопросов ожирения, являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК). Они относятся к классу конечных продуктов жизнедеятельности бактерий, которые образуются в основном в результате ферментации неперевариваемых углеводов. Это пируват, резистентный крахмал, полисахариды, олигосахариды [40]. КЖК являются источником энергии для эпителиальных клеток кишечника и регулируют их функции, модулируют пролиферацию и дифференцировку, а также влияют на работу энтероэндокринных клеток, обеспечивая перистальтику кишечника и укрепляя его барьерные функции, таким образом, оказывая влияние на метаболизм хозяина в целом [41].

Основные КЖК включают уксусную, пропионовую, масляную, валериановую и капроновую кислоты, на долю которых приходится от двух до шести углеродных (С) единиц. Среди которых ацетат (С2), пропионат (С3) и бутират (С4) являются наиболее распространенными КЖК в организме человека [42]. В толстом кишечнике ежедневно вырабатывается около 500-600 ммоль КЖК, в зависимости

от содержания пищевых волокон [43]. По наличию и количеству данных продуктов метаболизма можно косвенно судить о метаболической активности микробиоты. Микробная продукция КЖК необходима для целостности слизистой кишечника, выработки слизи, обеспечения энергии для эпителиальных клеток, а также для поддержания иммунной функции слизистой оболочки [44].

В настоящее время довольно подробно описаны некоторые функции и пути метаболической активности основных КЖК. Наиболее изученными в этой области являются ацетат и бутират. Ацетат может действовать путем взаимодействия с рецепторами, связанными с G-белком, и влияет на механизмы формирования инсулинорезистентности (ИР) [45]. Было показано, что ацетат играет прямую роль в подавлении аппетита, воздействуя на гипоталамические структуры [46]. В исследовании на крысах было обнаружено, что ацетат коррелирует с развитием инсулинорезистентности и увеличением секреции грелина, который является гормоном, стимулирующим аппетит. Следовательно, избыточная продукция ацетата может быть связана с патологическим увеличением массы тела [47].

Бутират является основным источником энергии для колоноцитов и оказывает защитный эффект в отношении развития ряда воспалительных заболеваний кишечника [48]. Было отмечено, что бутират может оказывать свое влияние на метаболизм, способствуя окислению жирных кислот [49]. Кроме того, было продемонстрировано, что бактерии *F. rausnitzii*, образующие бутират, обладают дополнительными противовоспалительными свойствами. Поэтому уменьшение численности данных бактерий в КМ может быть связано с развитием ХНВ, а, следовательно, с развитием ожирения и его осложнений [50].

Менее изученной КЖК является пропионовая кислота, продуцентом которой являются бактерии из групп *Bacteroides*, *Fimicutes* и *Lachnospiraceae*. Один из самых значимых клинических эффектов пропионата заключается в его влиянии на липидный обмен, который проявляется в виде снижения концентрации холестерина и уменьшения накопления жира [51]. Также эта КЖК обладает противоопухолевой и противовоспалительной активностью, что расширяет возможности влияния на МК при ожирении [52].

Таким образом, изменения МК и нарушения синтеза КЖК у пациентов с ожирением играют значимую роль в процессах метаболизма. Вероятно, избыточное количество КЖК, вырабатываемых определенными представителями кишечной микробиоты, представляет собой дополнительный источник энергии и может вызывать ее дисбаланс, способствуя развитию ожирения [53]. Наряду с этим, КЖК участвуют в секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы посредством взаимодействия с определенными рецепторами и влияют на выработку пептидных гормонов, которые контролируют аппетит [54]. Существующие противоречия в понимании и интерпретации полученных к настоящему моменту результатов могут указывать на участие в этих процессах дополнительных, еще не изученных,

специфических бактерий или метаболитов, которые гипотетически могут запускать определенные регуляторные каскады путем взаимодействия с рецепторами [55].

Выводы. На основании анализа современных научных литературных данных можно констатировать, что значение кишечной микробиоты и ее отдельных метаболитов в формировании ожирения не вызывает сомнений. Отдельные представители МК в дальнейшем могут быть рассмотрены как предикторы развития осложнений ожирения. Основные КЖК являются лишь малой частью широкого спектра метаболитов, продуцируемых кишечными бактериями, которые также оказывают свое влияние на метаболический и иммунный гомеостаз хозяина. Понимание точной природы взаимодействия хозяина и МК может привести к открытию новых способов влияния на энергетический обмен и иммунометаболические процессы, а значит, к разработке новых стратегий предотвращения и лечения осложнений, связанных с ожирением. Представленные данные требуют дальнейшего глубокого анализа клинико-метаболических, иммунологических и микробиологических взаимосвязей у пациентов с ожирением и открывают множество перспектив для создания новых подходов к его профилактике и лечению.

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. Torres-González EJ, Zamarripa-Jáuregui RG, Carrillo-Martínez JM, et al. Prevalence of overweight and obesity in school-age children. *Gac Med Mex.* 2020; 156 (3): 182–186. DOI: 10.24875/GMM.M20000390
2. Tsoi MF, Li HL, Feng Q, et al. Prevalence of Childhood Obesity in the United States in 1999–2018: A 20-Year Analysis. *Obes Facts.* 2022; 15 (4): 560–569. DOI: 10.1159/000524261
3. Nittari G, Scuri S, Petrelli F, et al. Fighting obesity in children from European World Health Organization member states. Epidemiological data, medical-social aspects, and prevention programs. *Clin Ter.* 2019; 170 (3): 223–230. DOI: 10.7417/CT.2019.2137
4. Окорокров П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Скорость основного обмена в покое и факторы его вариабельности у подростков с простым ожирением // Вопросы детской диетологии. – 2019. Т. 17, вып. 3. – С.5–9. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Shiryayeva TYu. Skorost' osnovnogo obmena v poкое i faktory ego variabel'nosti u podrostkov s prostym ozhirenem [Resting metabolic rate and factors of its variability in adolescents with obesity]. *Voprosy detskoj dietologii [Pediatric Nutrition]*. 2019; 17 (3): 5–9. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727–5784–2019–3–5–9
5. Дахкильгова Х.Т. Детское ожирение: современное состояние // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, вып. 5. – С.47–53. [Dakhkilgova KhT. Detskoe ozhirenienie: sovremennoe sostoyanie [Childhood obesity:

- the current state of the problem]. *Voprosy detskoj dietologii [Pediatric Nutrition]*. 2019; 17 (5): 47–53. (In Russ.). DOI: 10.20953/1727–5784–2019–5–47–53
6. DeBoer M. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019; 11 (8): 81–88. DOI: 10.3390/nu11081788
 7. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018; 9 (4): 308–325. DOI: 10.1080/19490976.2018.1465157
 8. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (29): 8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
 9. Allam–Ndoul B, Castonguay–Paradis S, Veilleux A. Gut Microbiota and Intestinal Trans–Epithelial Permeability. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (17): E6402. DOI: 10.3390/ijms21176402
 10. Cuevas–Sierra A, Ramos–Lopez O, Riezu–Boj JI, et al. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition*. 2019; 10 (1): 17–30. DOI: 10.1093/advances/nmy078
 11. Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics*. 2018; 141 (4): e20172437. DOI: 10.1542/peds.2017–2437
 12. Brines J, Rigourd V, Billeaud C. The First 1000 Days of Infant. *Healthcare*. 2022; 10: 106. DOI: 10.3390/healthcare10010106
 13. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother’s Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol*. 2018; 9: 361. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00361
 14. Francino MP. Birth Mode–Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73 (3): 12–16. DOI: 10.1159/000490842
 15. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, et al. Role of Human Milk Bioactives on Infants’ Gut and Immune Health. *Front Immunol*. 2021; 12: 604080. DOI: 10.3389/fimmu.2021.604080
 16. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, et al. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 1039. DOI: 10.3390/nu12041039
 17. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes*. 2015; 39 (4): 665–670. DOI: 10.1038/ijo.2014.180
 18. Masukume G, Khashan AS, Morton SMB, et al. Caesarean section delivery and childhood obesity in a British longitudinal cohort study. *PLoS One*. 2019; 14 (10): e0223856. DOI: 10.1371/journal.pone.0223856
 19. Ahlqvist VH, Persson M, Magnusson C, Berglind D. Elective and nonelective cesarean section and obesity among young adult male offspring: A Swedish population–based cohort study. *PLoS Med*. 2019; 16 (12): e1002996. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002996
 20. Gómez–Gallego C, Morales JM, Monleón D, et al. Human Breast Milk NMR Metabolomic Profile across Specific Geographical Locations and Its Association with the Milk Microbiota. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1355. DOI: 10.3390/nu10101355
 21. Solís G, de Los Reyes–Gavilan CG, Fernández N, et al. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast–milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010; 16 (3): 307–310. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2010.02.004
 22. Ma J, Qiao Y, Zhao P, Li W, et al. ISCOLE Research Group. Breastfeeding and childhood obesity: A 12–country study. *Matern Child Nutr*. 2020; 16 (3): e12984. DOI: 10.1111/mcn.12984
 23. Stokholm J, Schjørring S, Eskildsen CE, et al. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (7): 629–635. DOI: 10.1111/1469–0691.12411
 24. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early–life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 893. DOI: 10.1038/s41467–022–28525–z
 25. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019; 11 (11): E2690. DOI: 10.3390/nu11112690
 26. Самойлова Ю.Г., Саган Е.В., Олейник О.А., [и др.]. Таксономическая характеристика микробиоты толстого кишечника и ее взаимосвязь с эндокринной системой у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, вып. 5. – С.23–32. [Samojlova YuG, Sagan EV, Olejnik OA, et al. Taksonomicheskaya harakteristika mikrobioty tolstogo kishechnika i ee vzaimosvyaz’ s endokrinnoy sistemoy u detej i podrostkov s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem [Taxonomic characteristics of the microbiota of the large intestine and its relationship with the endocrine system in overweight and obese children and adolescents]. *Pediatriya; Zhurnal imeni GN Speranskogo [Pediatrics named after GN Speransky]*. 2022; 101 (5): 23–32. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031–403X–2022–101–5–23–32
 27. Galaris A, Fanidis D, Stylianaki EA, et al. Obesity Reshapes the Microbial Population Structure along the Gut–Liver–Lung Axis in Mice. *Biomedicines*. 2022; 10 (2): 494. DOI: 10.3390/biomedicines10020494
 28. Borgo F, Verduci E, Riva A, et al. Relative Abundance in Bacterial and Fungal Gut Microbes in Obese Children: A Case Control Study. *Child Obes*. 2017; 13 (1): 78–84. DOI: 10.1089/chi.2015.019
 29. Sun J, Qiao Y, Qi C, et al. High–fat–diet–induced obesity is associated with decreased antiinflammatory *Lactobacillus reuteri* sensitive to oxidative stress in mouse Peyer’s patches. *Nutrition*. 2016; 32 (2): 265–272. DOI: 10.1016/j.nut.2015.08.020
 30. Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, et al. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes*. 2018; 14 (8): 501–509. DOI: 10.1089/chi.2018.0040
 31. Ignacio A, Fernandes MR, Rodrigues VA, et al. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22 (3): 258. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.031
 32. Петрова П.Ю., Ара А.Д., Трапезникова Е.С., Буданова Е.В. Состав кишечной микробиоты как фактор риска развития ожирения у детей // Анализ риска здоровью. – 2021. – Вып. 1. – С.159–172. [Petrova PYu, Aga AD, Trapeznikova ES, Budanova EV. Sostav kishechnoj mikrobioty kak faktor riska razvitiya ozhireniya u detej [The composition of the intestinal microbiota as a risk factor for obesity in children]. *Analiz riska zdorov’yu [Health Risk Analysis]*. 2021; 1: 159–172 (In Russ.). DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.17
 33. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021; 137: 111315. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111315
 34. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74 (9): 1251–1262. DOI: 10.1038/s41430–020–0607–6

35. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microb Pathog*. 2017; 106: 171–181. DOI: 10.1016/j.micpath.2016.02.005
36. Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners. *Gut*. 2020; 69 (12): 2232–2243. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260
37. Macchione IG, Lopetuso LR, Ianaro G, et al. Akkermansia muciniphila: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23 (18): 8075–8083. DOI: 10.26355/eurrev_201909_19024
38. Abdul Rahim MBH, Chilloux J, Martínez-Gili L, et al. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles. *Acta Diabetol*. 2019; 56 (5): 493–500. DOI: 10.1007/s00592-019-01312-x
39. Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*. 2021; 70 (6): 1174–1182. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323071
40. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*. 2021; 80 (1): 37–49. DOI: 10.1017/S0029665120006916
41. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (3): 1105. DOI: 10.3390/ijms23031105
42. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535 (7610): 56–64. DOI: 10.1038/nature18846
43. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11 (10): 577–591. DOI: 10.1038/nrendo.2015.128
44. Кайтмазова Н.К. Микробиота кишечника и ее влияние на организм // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6, вып. 3. – С.20. [Kajtmazova NK. Mikrobiota kishechnika i ee vliyanie na organism [Gut microbiota and its effect on the body]. *Sovremennye voprosy biomeditsiny [Modern Issues of Biomedicine]*. 2022; 6 (3): 20. (In Russ.)]. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_8
45. Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*. 2019; 11 (8): E1943. DOI: 10.3390/nu11081943
46. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014; 5: 3611. DOI: 10.1038/ncomms4611
47. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17 (20): E7618. DOI: 10.3390/ijerph17207618
48. Kim H, Jeong Y, Kang S, et al. Co-Culture with Bifidobacterium catenulatum Improves the Growth, Gut Colonization, and Butyrate Production of Faecalibacterium prausnitzii: In Vitro and In Vivo Studies. *Microorganisms*. 2020; 8 (5): 788. DOI: 10.3390/microorganisms8050788
49. Beisner J, Filipe Rosa L, Kaden-Volynets V, et al. Prebiotic Inulin and Sodium Butyrate Attenuate Obesity-Induced Intestinal Barrier Dysfunction by Induction of Antimicrobial Peptides. *Front Immunol*. 2021; 12: 678360. DOI: 10.3389/fimmu.2021.678360
50. Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules*. 2021; 26 (3): 682. DOI: 10.3390/molecules26030682
51. Anachad O, Taouil A, Taha W, et al. The Implication of Short-Chain Fatty Acids in Obesity and Diabetes. *Microbiology Insights*. 2023; 16: 11786361231162720. DOI: 10.1177/11786361231162720
52. Ziętek M, Celewicz Z, Szczuko M. Short-Chain Fatty Acids, Maternal Microbiota and Metabolism in Pregnancy. *Nutrients*. 2021; 13 (4): 1244. DOI: 10.3390/nu13041244
53. Ilyés T, Silaghi CN, Crăciun AM. Diet-Related Changes of Short-Chain Fatty Acids in Blood and Feces in Obesity and Metabolic Syndrome. *Biology*. 2022; 11 (11): 1556. DOI: 10.3390/biology11111556
54. Neag MA, Craciun AE, Inceu AI, et al. Short-Chain Fatty Acids as Bacterial Enterocytes and Therapeutic Target in Diabetes Mellitus Type 2. *Biomedicines*. 2022; 11 (1): 72. DOI: 10.3390/biomedicines11010072
55. Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-Vadillo C, et al. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37 (4): 621–625. DOI: 10.1007/s10096-017-3143-0

ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ А В РЕАЛИЯХ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

АДИЕВА АДЕЛЯ АЛЬБЕРТОВНА, ORCID ID: 0009-0004-1497-7119, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова 49. Тел.: +79872632783. E-mail: adelya_adieva@mail.ru

ИВАНОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0009-0007-6678-8362, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова 49. Тел.: +79603010625. E-mail: elena_ivanova2212@mail.ru

ПОЛОВИНКИНА ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0009-0007-4267-4889, врач отделения гематологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, адрес: 420064, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт 138. E-mail: ekaterina.polovinkina1992@mail.ru

БЕЛОУСОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9369-4993, SCOPUS Author ID: 57192694957, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. Тел.: +79063204772. E-mail: vanilla16@mail.ru

КОСТЕРИНА АННА ВАЛЕНТИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4171-0661, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. Тел.: +7-917-273-77-68. E-mail: avakost@mail.ru

Реферат. Введение. Приобретенная гемофилия А – редкая форма тяжелой коагулопатии с аутоиммунным механизмом развития. Она возникает вследствие образования ингибирующих антител к фактору VIII (FVIII), что приводит к нарушению активации фактора X и появлению спонтанных кровотечений у больных без предшествующей патологии системы гемостаза в анамнезе. Примерно в половине случаев аутоантитела к FVIII возникают у пациентов без какого-либо сопутствующего заболевания. Следует отметить, что средний возраст пациентов на момент установки диагноза 70–74 года, поэтому возникновение заболевания у молодых женщин является редкостью и может ассоциироваться с беременностью и родами. Учитывая редкость данного заболевания, ведение таких больных является сложной клинической задачей. **Цель.** Представить собственное клиническое наблюдение диагностики и лечения молодой пациентки с приобретенной гемофилией А ингибиторной формы. **Материалы и методы.** Пациентка А., 38 лет, госпитализирована в гематологическое отделение с геморрагическим синдромом по гематомному типу, проявляющийся крупными гематомами на разных областях тела. За время нахождения больной в стационаре в динамике проведены общеклинические, стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. **Результаты и их обсуждение.** Выявленный в ходе диагностики типичный гематомный тип кровоточивости, удлинение коагуляционных показателей, наличие высоких титров ингибитора фактора VIII (605 БЕ) и снижение уровня фактора VIII (до 0,5%) позволили установить диагноз приобретенной гемофилии А. Назначенное пациентке иммуносупрессивное лечение с использованием генно-инженерного препарата оказало положительное влияние на клиническое течение и лабораторные показатели, вплоть до полного их регресса. После проведенной терапии обострений состояния не наблюдалось. Пациентка на сегодняшний день находится под наблюдением у гематолога по месту жительства. **Выводы.** Таким образом, своевременно диагностированное заболевание и правильно выбранная тактика лечения с использованием заместительной и иммуносупрессивной терапии позволили купировать геморрагический синдром и устранить ингибиторы к FVIII. Наше клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения, алгоритм диагностики и ведения пациентов с приобретенной гемофилией А без какой-либо сопутствующей патологии, в анамнезе сопровождавшейся лишь длительным послеродовым маточным кровотечением, с отсутствием аутоиммунных и злокачественных заболеваний.

Ключевые слова: приобретенная гемофилия А, гемофилия ингибиторная форма, коагулопатия.

Для ссылки: Адиева А.А., Иванова Е.В., Половинкина Е.Н. [и др.]. Приобретенная гемофилия А в реалиях современной медицины: опыт клинической практики // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С. 88–93. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).88-93.

ACQUIRED HEMOPHILIA A IN THE MODERN MEDICAL REALITY: PRACTICAL CLINICAL EXPERIENCE

ADIEVA ADELYA A., ORCID ID: 0009-0004-1497-7119, Student at the Department of General Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +79872632783. E-mail: adelya_adieva@mail.ru

IVANOVA ELENA V., ORCID ID: 0009-0007-6678-8362, Student at the Department of General Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +79603010625. E-mail: elena_ivanova2212@mail.ru

POLOVINKINA EKATERINA N., ORCID ID: 0009-0007-4267-4889, Physician at the Department of Hematology, Republican Clinical Hospital, 138 Orenburg tract str., 420064 Kazan, Russia. E-mail: ekaterina.polovinkina1992@mail.ru

BELOUSOVA ELENA N., ORCID ID: 0000-0001-9369-4993, SCOPUS Author ID: 57192694957, Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +79063204772. E-mail: vanilla16@mail.ru

KOSTERINA ANNA V., ORCID ID: 0000-0002-4171-0661, Assistant Professor at the Department of Advanced Internal Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +79172737768. E-mail: avakost@mail.ru

Abstract. Introduction. Acquired hemophilia A is a rare form of severe coagulopathy with an autoimmune mechanism of development. It occurs due to the formation of circulating inhibitory factor VIII (FVIII) antibodies, which leads to impaired activation of factor X and the occurrence of spontaneous bleeding in patients without previous hemostasis system pathology. In about a half of the cases, FVIII autoantibodies appear in patients without any comorbidities. It should be noted that the average age of patients was 74 years at the time of diagnosis. However, the occurrence of the disease in young women is rare and may be associated with pregnancy and childbirth. Given the rarity of this disease, the management of these patients is a challenging clinical problem. **Aim.** To describe a clinical case of diagnosis and treatment of a patient with the inhibitor form of acquired hemophilia A (AHA). **Materials and Methods.** A 38-year-old female patient had acute hemorrhagic syndrome of the hematoma type, manifested by large hematomas in different areas of the body. During the patient's stay in the hospital, standard lab tests were made, the test results were evaluated over time, and instrumental diagnostics was performed. **Results and Discussion.** The typical hematoma type of bleeding detected during diagnosing, prolongation of coagulation parameters, presence of factor VIII inhibitor (605 BU), and a decrease in factor VIII level down to 0.5% verified the AHA diagnosis. Methods of substitution, immunosuppressive therapy, and monoclonal antibodies were successfully used to treat AHA in this patient. The patient is followed up by a hematologist at the place of residence. Hematomas did not recur. **Conclusions.** This clinical observation demonstrates the peculiarities of the course, diagnostic algorithm, and management of patients with AHA without any concomitant pathology, with a history of only prolonged postpartum uterine bleeding, and with no autoimmune or malignant diseases.

Keywords: acquired hemophilia A, hemophilia inhibitor form, coagulopathy.

For reference: Adieva AA, Ivanova EV, Polovinkina EN, Belousova EN, Kosterina AV. Acquired hemophilia A in the modern medical reality: practical clinical experience. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 88-93. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).88-93.

Введение. Приобретенная гемофилия А (ПГА) является крайне редкой формой тяжелой коагулопатии, которая относится к группе гипокоагуляционных нарушений плазменного гемостаза с преимущественно аутоиммунным механизмом развития. Это состояние обусловлено образованием ингибиторных аутоантител к фактору VIII (FVIII), приводящее к нарушению активации фактора X (FX) [1,2]. ПГА характеризуется развитием геморрагического синдрома различной степени тяжести у пациентов, которые в семейном и личном анамнезе кровотечений не отмечали. Особенностью ПГА является то, что ингибиторы не полностью инактивируют FVIII, сохраняя ее резидуальную активность. В соответствии с информацией, представленной в Европейском регистре приобретенной гемофилии (European Acquired Haemophilia Registry, EACH2), известно, что частота появления приобретенной гемофилии А составляет от 1 до 1,48 случая на 1 миллион населения в год. Это распределение заболевания одинаково характерно как для мужчин, так и для женщин. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 73,9 лет [3, 4].

Этиология приобретенной гемофилии А на сегодняшний день достоверно неизвестна. Согласно данным Европейского регистра приобретенной гемофилии, у 50,9% пациентов с ПГА не удалось установить основное заболевание, которое могло бы способствовать формированию антител к FVIII. Только в некоторых случаях удается установить состояния, послужившие причиной развития ПГА: моноклональные гаммапатии неясного генеза – 13%, опухолевые заболевания – 11,8%, аутоиммунные заболевания – 11,6%, беременность – 8,4%. Также инфекции, прием некоторых лекарственных препаратов могут спровоцировать выработку антител

к фактору VIII [3,4,5]. Следует отметить, что среди женщин есть еще один пик заболеваемости, который приходился на возраст 33,9 года, что было связано с появлением ингибитора FVIII во время беременности и в послеродовом периоде (8,4% больных ПГА) [2,4,6].

При приобретенной недостаточности FVIII, также как и при врожденной форме гемофилии, наблюдается геморрагический синдром по гематомному типу, что клинически проявляется кровоизлияниями в слизистые оболочки, брюшинное пространство, подкожно-жировую клетчатку, мышцы и головной мозг. Однако в отличие от наследственной формы гемофилии гемартрозы встречаются значительно реже [4,7].

Характерными особенностями изменения в коагулограмме для ПГА, в первую очередь, являются удлинение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и времени свертывания крови. При этом важно отметить, что показатели тромбинового и протромбинового времени, концентрации фибриногена, времени кровотечения и количество тромбоцитов остаются в пределах нормы. Снижение уровня фактора VIII и обнаружение ингибитора к нему служат дополнительными подтверждениями диагноза ПГА. Основной целью лечения ПГА является купирование геморрагического синдрома, эрадикация ингибитора, а также лечение основного заболевания, которое могло бы способствовать формированию ингибиторов [8,9].

Учитывая редкость данного заболевания, ведение таких больных является сложной клинической задачей. Приводим клиническое наблюдение пациентки с ПГА, проходившей лечение в гематологическом отделении республиканской клинической больницы (РКБ) г. Казань.

Цель. Описать клинический случай диагностики и лечения пациентки с приобретенной гемофилией А ингибиторной формы.

Материалы и методы. У пациентки 38 лет был обнаружен геморрагический синдром по гематомному типу, проявляющийся крупными гематомами на разных областях тела. За время нахождения больной в стационаре в динамике оценены стандартные лабораторные исследования, проведена инструментальная диагностика

Описание случая. Пациентка А., 38 лет, поступила в гематологическое отделение РКБ г. Казани 8 ноября 2022 года с жалобами на спонтанное появление крупных гематом, болями в мышцах и выраженной общей слабостью.

Anamnesis morbi. Из анамнеза известно, что за два месяца до поступления (5 сентября 2022 г.) появились ноющие боли в ногах, далее в руках. Пациентка обратилась к терапевту 7 сентября 2022 г., где было проведено обследование. В коагулограмме обратило на себя внимание удлинение АПТВ до 99 сек (при норме 23-35 сек). Несколько дней спустя пациентка стала отмечать появление и распространение гематом сине-фиолетового цвета по всему телу, с последующим увеличением их в объеме и усилением болезненности, сковывающий движение в конечностях. В связи с появлением данных жалоб в сентябре 2022 года была госпитализирована в стационар по месту жительства. Выставлен диагноз: «Гематома левой голени и левого предплечья. Вторичная лимфедема левых конечностей», и назначены нестероидные противовоспалительные препараты. При выписке гематомы уменьшились, но полностью не исчезли. Амбулаторно продолжила прием нимесулида. В связи с увеличением гематом в ноябре 2022 года была госпитализирована в гематологическое отделение РКБ г. Казань.

Anamnesis vitae. При подробном изучении анамнеза жизни, известно, что наследственность по коагулопатиям не отягощена. Эпидемиологический анамнез без особенностей. Перенесенные заболевания, травмы, операции отрицала. Аллергологический и лекарственный анамнез не отягощены. Из гинекологического анамнеза: беременность 1, роды 1. Беременность протекала без особенностей. Послеродовой период сопровождался длительным маточным кровотечением. Менструации обильные. Гемотрансфузии отрицала.

Объективно при поступлении состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Телосложение гиперстеническое, вес – 91 кг, рост – 168 см, ИМТ=32,2 кг/м², АД 110/60 мм рт.ст., ЧДД – 18 в минуту, ЧСС – 80 в минуту, сатурация – 98%. При осмотре кожных покровов обнаружены крупные плотные гематомы на верхней левой конечности, животе, в верхнем наружном квадранте левой ягодицы (в месте проведения внутримышечной инъекции), на спине в проекции области почек (гематомы появились после проведения УЗИ почек), и уже исчезающие незначительные гематомы на правой нижней конечности (на всей поверхности голени, стопе) (рис. 1–3).

Видимые слизистые – розовые, чистые. Лимфатические узлы и щитовидная железа без патологии. Грудные железы без особенностей. Система органов дыхания, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная и костно-мышечная системы без видимой патологии.

Результаты дополнительного лабораторного исследования.

На момент поступления в стационар клинический анализ крови и мочи от 08.11.2022: без патологии. Эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 119 г/л, гематокрит – 41%, тромбо-



Рис. 1. Вид спереди. Гематома левой верхней конечности.

Fig. 1. Front view. Hematoma on the upper left limb.



Рис. 2. Вид спереди. Гематома правой голени и стопы.

Fig. 2. Front view. Hematoma on the right leg and foot.



Рис. 3. Вид сзади. Гематома на спине.
Fig. 3. Rear view. Hematoma on the back.

циты $348 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $9,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 15 мм/ч, лейкоформула: без особенностей. В общем анализе мочи показатели в пределах референсных значений.

В коагулограмме от 08.11.2022 выявлено: изолированное удлинение АПТВ – 103,7 секунд (при норме 23–35 секунд), увеличение времени свертывания по Сухареву 7,2 мин (при норме 2–3 мин). Протромбиновое время (ПВ) – 10,2 сек, Протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику – 98%, МНО – 0,94, фибриноген – 3,9, Д-димер – 0,26 мг/л.

Биохимический анализ крови от 08.11.2022 без особенностей: глюкоза – 5,8 ммоль/л, общий билирубин – 5,8 мкмоль/л, креатинин – 84 мкмоль/л, общий белок – 84,8 г/л, АЛТ – 15,1 ед/л, АСТ – 13,5 ед/л, ЛДГ – 194 ед/л, железо – 6,9 мкмоль/л.

Факторы свертывания крови 08.11.2022: снижение активности фактора VIII – до 0,5 %, активность фактора Виллебранда – 150 % (50–150 %); Высокие титры ингибитора к фактору VIII – 604 БЕ. Таким образом, было выявлено резкое снижение VIII фактора и появление ингибитора VIII фактора свертывания.

В целях дифференциальной диагностики проведено исследование крови на волчаночный антикоагулянт (тест с ядом змеи Рассела или тайпана): от 08.11.2022 – не обнаружен.

Результаты инструментальных методов диагностики.

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки без патологии.

По электрокардиограмме (ЭКГ): Синусовый ритм 75 ударов в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС) $+68^\circ$. Патологии не выявлено.

По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) размеры полостей и сократительная функция миокарда левого желудочка в норме. Митральная и трикуспидальная регургитация первой степени.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей патологии не выявили. Исследование сосудов верхней конечности без патологии.

В ходе госпитализации проводился онкопоиск. По данным УЗИ органов брюшной полости, почек и надпочечников, органов малого таза данных за патологию не выявлено. При проведении УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез были выявлены признаки узлового образования щитовидной железы TIRADS–2. УЗИ исследование молочных желез патологии не выявило. По данным эзофагогастродуоденоскопии – поверхностный гастрит, колоноскопия без патологии.

Учитывая клинику и результаты проведенных исследований, пациентке выставляется диагноз: Приобретенная гемофилия А ингибиторная форма. Сопутствующий диагноз: Узловое образование щитовидной железы TIRADS–2. Поверхностный гастрит.

Проведенное лечение. С момента поступления больной в стационар была проведена трансфузия рекомбинантного FVIII – Эптаког-альфа, Гемате П в стандартной дозировке в качестве заместительной терапии в связи с выраженным дефицитом FVIII. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, уменьшились гематомы и отечность конечностей. После улучшения клинической картины для решения вопроса о дальнейшем лечении, пациентка была консультирована в ФГБУ «НМИЦ Гематологии» МЗ РФ, где, согласовав лечение со специалистами, было принято решение начать иммуносупрессивную терапию для ликвидации ингибитора фактора свертывания крови [13,14,15]. Пациентка начала терапию с приема преднизолона по 60 мг/сут с постепенным уменьшением дозы на 5 мг каждые 3 дня. По мере снижения дозы преднизолона был добавлен циклофосфамид по 50 мг/сут. Далее была проведена терапия ритуксимабом 375 мг/м², курсом 4 недели. В совокупности данная терапия привела к постепенной элиминации титра ингибитора, увеличению активности FVIII в плазме до 83% (норма 50–150%). На фоне проводимой терапии (с ноября 2022 по апрель 2023) отмечена положительная динамика в виде улучшения состояния пациентки, полного исчезновения гематом, отсутствия возникновения повторных гематом и нормализации анализов крови. Показатели АПТВ и активность FVIII пришли в норму, ингибиторы к FVIII не определялись.

Обсуждение. Данный клинический пример показывает, что при постановке диагноза стоит обращать внимание не только на специфическую клинику гематомного типа кровоточивости, но также и на лабораторные показатели, подтверждающие патологию коагуляционного звена гемостаза.

Из лабораторных данных на момент госпитализации нашей пациентки выявлена гипокоагуляция – за счет значительного удлинения активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ) до 103,7 (23,0–35,0 сек), увеличение времени свертывания по Сухареву – 7,2 (3,0–5,0 мин), значительное снижение активности VIII фактора.

В целях дифференциальной диагностики при постановке диагноза необходимо помнить, что увеличенные показатели АПТВ могут быть при различных патологиях, а именно, во-первых, – при наличии длительного приема антикоагулянтов в анамнезе; во-вторых, – при развитии острого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (СДВС); в-третьих, – при истинном дефиците одного из факторов, участвующих во внутреннем пути свертывания крови, а именно факторов XII, XI, IX или VIII; в-четвертых, – при присутствии в плазме больного волчаночного антикоагулянта, а также при наличии ингибитора против любого из упомянутых выше факторов свертывания крови, как например у нашей пациентки, у которой были выявлены высокие титры ингибитора к фактору VIII. Повышение активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени (АПТВ) в таких условиях может быть обусловлено различными механизмами, включая химические воздействия и аутоиммунные процессы. Это подчеркивает сложность дифференциальной диагностики и требует комплексного анализа таких изменений в контексте клинической картины пациента [10, 11]. Поэтому для точной верификации диагноза необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику между этими патологиями.

У нашей пациентки воздействие антикоагулянтов, отравление ядами, патологию печени и СДВС были исключены в ходе сбора анамнеза и на основе результатов протромбинового времени, находящегося в пределах нормальных значений. Далее нами был проведен тест смешивания для выяснения причины увеличения АПТВ, который позволяет выявить истинный дефицит одного из факторов (XII, XI, IX или VIII) [1, 8, 10, 12]. Нормализация АПТВ плазмы пациента при добавлении контрольной плазмы (тест смешивания) свидетельствует об истинном дефиците одного из факторов свертывания (XII, XI, IX или VIII). Однако у данной пациентки добавление нормальной плазмы к плазме больного в равных пропорциях (1:1) практически не оказало корректирующего эффекта. Это привело к предположению о возможном наличии в плазме больного волчаночного антикоагулянта или ингибитора против одного из факторов внутреннего пути свертывания крови (XII, XI, IX или VIII). Тест на волчаночный антикоагулянт дал отрицательный результат. Результаты определения активности коагуляционных факторов явились доказательными — обнаружен ингибитор к FVIII — 604 (норма <0,6 БЕ). На основе этих данных и ступенчатого диагностического поиска пациентке и был поставлен диагноз: приобретенная ингибиторная форма гемофилии А.

Лечение приобретенной ингибиторной формы гемофилии у данной пациентки было направлено, во-первых, – на контролирование распространения и возникновения новых гематом и снижение риска развития спонтанного кровотечения на фоне сильной гипокоагуляции; во-вторых, – ликвидацию ингибитора к фактору свертывания крови VIII [12, 13, 14].

Так как заболевание развилось спонтанно у молодой женщины, при обследовании которой не

было выявлено какой-либо сопутствующей патологии (аутоиммунные и онкологические заболевания были исключены по результатам исследований), то и этиологическое лечение не предусматривалось.

Выводы. Диагностированное у больной заболевание – ингибиторная форма приобретенной гемофилии А, относится к числу редких и определяется как остро развившееся патологическое состояние, характеризующееся нарушением свертывания крови в результате появления ингибитора к FVIII, спонтанными кровотечениями гематомного типа, без предшествующих нарушений гемостаза в анамнезе.

В приведенном клиническом наблюдении ПГА дебютировала спонтанно при отсутствии каких-либо провоцирующих факторов. В нашем наблюдении от первых симптомов заболевания до верификации диагноза прошло 2 месяца, точную этиологию ПГА в данном клиническом примере выявить не удалось. Диагноз был заподозрен на основании изолированного удлинения АПТВ и развернутой клиники гематомного типа кровоточивости. Кроме того, возраст, пол, отсутствие подобного геморрагического синдрома в анамнезе, отсутствие гемартрозов отрицали врожденную форму гемофилии, и так же усложняли дифференциальную диагностику. Но наличие высоких титров ингибитора к фактору VIII в крови, позволили поставить диагноз ПГА.

Таким образом, правильно поставленный диагноз и выбранная тактика иммуносупрессивной терапии с использованием генно-инженерного биологического препарата Ритуксимаба, позволила полностью купировать симптомы заболевания и ликвидировать ингибиторы к фактору VIII в крови пациентки.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Было получено письменное согласие пациента на использование его изображения в данной публикации.

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. Al Mahmasani L, Finianos A, Bou-fakhredin R, et al. Acquired hemophilia A: When an overlooked autoimmune disorder causes significant bleeding. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2020; 8 (2–3): 79–89. DOI: 10.1080/21678707.2020.1740682
2. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhry HA, et al. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the hemostasis and thrombosis research society registry. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2016; 27 (7): 761–769. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000582
3. Maria EM, Ramiro N, Francisco JR. Acquired haemophilia: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Medicina Clinica*. 2017; 148 (7): 314–322. DOI: 10.1016/j.medcle.2016.11.041
4. Knoebel P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb*

- Haemost. 2012; 10 (4): 622–631. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2012.04654.x
5. Franchini M, Vaglio S, Marano G, et al. Acquired hemophilia A: A review of recent data and new therapeutic options. *Hematology*. 2017; 22 (9): 514–520. DOI: 10.1080/10245332.2017.1319115
 6. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*. 2012; 119 (12): 1529–1537. DOI: 10.1111/j.1471–0528.2012.03469.x
 7. Wootla B, Mahendra A, Dimitrov J. Factor VIII – hydrolyzing IgG in acquired and congenital hemophilia. *FEBS Letters*. 2009; 583 (15): 2565–2572. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.07.009
 8. Andreas T, Peter C, Paul K, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020; 105 (7): 1791–1801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771
 9. Lippi G, Favaloro EJ. Preanalytical issues in hemostasis and thrombosis testing. *Methods Mol Biol*. 2017; 1646: 29–42. DOI: 10.1007/978–1–4939–7196–1_2
 10. Суренков А.А., Орел Е.Б., Зозуля Н.И., Двирнык В.Н. Особенности клинико-лабораторной диагностики редкой коагулопатии – приобретенной гемофилии // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, вып. 4. – С. 535–550. [Surenkov AA, Orel EB, Zozulya NI, Dvirnyk VN. Osobennosti kliniko-laboratornoj diagnostiki redkoj koagulopatii — priobretennoj gemofilii [Features of clinical and laboratory diagnosis of rare coagulopathy — acquired hemophilia]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Russian journal of hematology and transfusiology]. 2022; 67 (4): 535–550 (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234–5730–2022–67–4–535–550
 11. Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза // Тверь: Триада, 2019. – 400 с. [Dolgov VV, Vavilova TV, Svirin PV. Laboratornaya diagnostika narushenij gemostaza [Laboratory diagnosis of hemostatic disorders]. Tver: Triada [Tver: Triada]. 2019; 400 p. (In Russ.)].
 12. Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: Limitations, consequences and challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40 (7): 803–811. DOI: 10.1055/s–0034–1390004
 13. Mazzucconi MG, Baldacci E, Ferretti A, et al. Acquired haemophilia A: An intriguing disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020; 12 (1): e2020045. DOI: 10.4084/MJHID.2020.045
 14. Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012; 120 (1): 47–55. DOI: 10.1182/blood–2012–02–409185
 15. Галстян Г.М., Налбандян С.А., Сабиров К.Р., [и др.]. Тактика лечения больной приобретенной гемофилией: непрерывная инфузия рекомбинантного активированного фактора свертывания VII и эрадикация ингибитора // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, вып. 2. – С. 282–294. [Galstyan GM, Nalbandyan SA, Sabirov KR, et al. Taktika lecheniya bol'noj priobretennoj gemofiliej: nepreryvnaya infuziya rekombinantnogo aktivirovannogo faktora svertyvaniya VII i eradikaciya ingibitora [Treatment tactics for a patient with acquired hemophilia: continuous infusion of recombinant activated coagulation factor VII and the inhibitor eradication]. *Gematologiya i transfuziologiya* [Russian Journal of Hematology and Transfusiology]. 2022; 67 (2): 282–294 (In Russ.)]. DOI: 10.35754/0234–5730–2022–67–2–282–294

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНАМИ МЕТАСТАЗОВ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ФОН ГИППЕЛЯ-ЛИНДАУ

ДЕМИДОВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7179-5101; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел. 8-903-321-92-57. E-mail: demidovfamily@rambler.ru

СЛУЖКО ЛЕОН ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0009-0005-1697-9377; канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, 414000, Россия,

Астрахань, ул. Бакинская, 121; зав. абдоминальным хирургическим отделением ГБУЗ АО «Областной клинический онкологический диспансер», Россия, 414041, Астрахань, ул. Б.Алексеева, 57. Тел. 8-908-611-89-20.

E-mail: lsluvko@mail.ru

ДЬЯКОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7444-530X, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел. 8-927-575-95-01. E-mail: dekanat.fis.agma@gmail.com

ВОРОБЬЕВА АННА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3962-3662, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел. 8-988-177-52-87. E-mail: Annavorobieva74@yandex.ru

ФЕДОТОВА АННА ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0009-0005-3404-9552, врач-радиотерапевт ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86, стр. 1. Тел. 8-916-527-34-75.

E-mail: Anna2512@yandex.ru

ГОРБУНОВА ОКСАНА ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-9762-1289, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел. 8-917-186-92-96. E-mail: gor-ox@mail.ru

ПАНОВА ТАМАРА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0009-0003-8237-2296, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел. 8-988-174-52-54. E-mail: tamara-panova@yandex.ru

Реферат. Введение. В статье представлен обзор литературы по эпидемиологии, диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей. Приведена морфофункциональная классификация ВОЗ 2022 года с делением нейроэндокринных опухолей на три группы. Даны обоснования выбора инструментальных методов топической диагностики, необходимости определения в сыворотке крови или плазме универсальных и специфических биохимических маркеров. Указаны принципы выбора современных способов лечения нейроэндокринных опухолей. **Цель.** Провести обзор научной литературы, посвященной нейроэндокринным опухолям, с представлением собственного клинического наблюдения. **Материалы и методы исследования.** Поиск русскоязычных и англоязычных источников литературы проведен в базах данных PubMed, Medscape, CochraneLibrary, научной электронной библиотеки eLibrary по данному заболеванию. Клинический случай пациентки В., 36 лет, с болезнью фон Гиппеля-Линдау (гетерозиготная мутация R167W гена VHL). **Результаты и их обсуждение.** В качестве примера описан клинический случай хирургического лечения с последующим длительным применением интерферонов у пациентки с нейроэндокринным раком поджелудочной железы с метастазами в печень и забрюшинные лимфатические узлы. При гистологическом исследовании операционного материала: высокодифференцированный нейроэндокринный рак с низким злокачественным потенциалом. Скрининговое обследование компонентов генетического синдрома выявило гетерозиготную мутацию R167W гена VHL. Длительность выживания составила при проводимом лечении более 9,5 лет, в том числе более 4,5 лет с начала терапии интерферонами. Данная патология имела место у молодой женщины с одной из редких генетических мультиорганных наследственных форм нейроэндокринных опухолей – болезнью фон Гиппеля-Линдау, проявившейся сочетанием доброкачественных (ангиоматоз сетчатки обоих глаз, аденомы обоих надпочечников) и злокачественных заболеваний (рак поджелудочной железы). **Выводы.** Приведенный клинический пример демонстрирует, что у больной с высокодифференцированным метастатическим раком поджелудочной железы после проведенной дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы, спленэктомии, забрюшинной лимфаденэктомии с последующим лечением интерферонами, продолжительность жизни составила более 9,5 лет, в том числе более 4,5 лет с начала терапии только интерферонами. Несмотря на описанные в литературе многочисленные побочные эффекты интерферонов, пациентка хорошо переносила лечение. В то же время не исключается связь гипотиреоза, выявленного у больной, с лечением интерферонами, поскольку нарушение функции щитовидной железы входит в число их побочных эффектов.

Ключевые слова: АПУД-система, болезнь фон Гиппеля-Линдау, нейроэндокринные опухоли, метастазы рака поджелудочной железы, хирургическое лечение и интерферонотерапия.

Для ссылки: Демидов А.А., Служко Л.В., Дьякова О.Н., [и др.]. Результаты последовательного хирургического вмешательства и терапии интерферонами метастазов нейроэндокринного рака поджелудочной железы у пациентки с болезнью фон Гиппеля-Линдау // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С. 94–100. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).94-100

RESPONSES TO SEQUENTIAL SURGERY AND INTERFERON THERAPY OF THE NEUROENDOCRINE PANCREATIC CANCER METASTASES IN A FEMALE PATIENT WITH VON HIPPEL-LINDAU DISEASE

DEMIDOV ALEXEY A., ORCID ID: 0000-0001-7179-5101; Dr. sc. med.; Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya, 414000 Astrakhan, Russia. Tel. +7-903-321-92-57.

E-mail: demidovfamily@rambler.ru

SLUVKO LEON V., ORCID ID: 0009-0005-1697-9377; Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia; Head of the Department of Abdominal Surgery, Regional Clinical Oncology Dispensary, 57 B. Alekseeva str., 414041 Astrakhan, Russia. Tel. +7-908-611-89-20.

E-mail: sluvko@mail.ru

DYAKOVA OLGA N., ORCID ID: 0000-0001-7444-530X, Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel. +7-927-575-95-01.

E-mail: dekanat.fis.agma@gmail.com

VOROBYOVA ANNA A., ORCID ID: 0000-0003-3962-3662, Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel. +7-988177-52-87. E-mail: Annavorobieva74@yandex.ru

FEDOTOVA ANNA D., ORCID ID: 0009-0005-3404-9552, Radiotherapist, Russian Scientific Center for Radiology, 86 Profsoyuznaya str., Bldg. 1, 117485 Moscow, Russia. Tel. +7-916-527-34-75. E-mail: Anna2512@yandex.ru

GORBUNOVA OKSANA E., ORCID ID: 0000-0002-9762-1289, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel. +7-917-186-92-96.

E-mail: gor-ox@mail.ru

PANOVA TAMARA N., ORCID ID: 0009-0003-8237-2296, Dr. sc. med., Professor at the Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel. +7-988-174-52-54.

E-mail: tamara-panova@yandex.ru

Abstract. Introduction. The article provides a literature review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of neuroendocrine tumors. The morpho-functional classification by WHO 2022 is presented with the division of neuroendocrine tumors into three groups. Justifications are given for the choice of instrumental methods of topical diagnostics and the need for determining universal and specific biochemical markers in blood serum or plasma. The principles are indicated for choosing the advanced methods of treating neuroendocrine tumors. **Aim.** To review the scientific literature on neuroendocrine tumors, providing our own clinical observations. **Materials and Methods.** Russian- and English-language literature sources on this disease were searched for in the databases, such as PubMed, Medscape, Cochrane Library, and eLibrary. Clinical case of our female patient V., 36 years old, with von Hippel-Lindau disease (heterozygous mutation R167W of the VHL gene). **Results and Discussion.** As an example, we describe a clinical case of surgical treatment followed by long-term use of interferons in a female patient with neuroendocrine pancreatic cancer with metastases to the liver and retroperitoneal lymph nodes. Histological examination of the surgical material revealed highly differentiated neuroendocrine cancer with low malignant potential. A screening examination of the genetic syndrome components revealed a heterozygous mutation R167W of the VHL gene. Her survival under treatment exceeded 9.5 years, including more than 4.5 years from the start of interferon therapy. This pathology occurred in a young woman with one of the rare genetic multiorgan hereditary forms of neuroendocrine tumors, Von Hippel-Lindau disease that manifested itself as a combination of benign (retinal angiomas of both eyes and adenomas of both adrenal glands) and malignant diseases (pancreatic cancer). **Conclusions.** The given clinical example demonstrates that in a patient with highly differentiated metastatic pancreatic cancer, after distal subtotal resection of the pancreas, splenectomy, retroperitoneal lymphadenectomy, followed by treatment with interferons, life expectancy was more than 9.5 years, including more than 4.5 years from the start of therapy with interferons only. Despite the numerous side effects of interferons described in the literature, the patient tolerated the treatment well. At the same time, a connection between the hypothyroidism detected in the patient and treatment with interferons cannot be ruled out, since dysfunction of the thyroid gland is one of its side effects.

Keywords: APUD system, Von Hippel-Lindau disease, neuroendocrine tumors, pancreatic cancer metastases, surgery and interferon therapy.

For reference: Demidov AA, Sluvko LV, Dyakova ON, et al. Responses to sequential surgery and interferon therapy of the neuroendocrine pancreatic cancer metastases in a female patient with Von Hippel-Lindau disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 94-100. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).94-100.

Введение. Британский патологоанатом Anthony Pearse в 1966-1969 годах обосновал наличие в организме человека специализированной высокоорганизованной диффузной нейроэндокринной системы, клетки которой были обнаружены во многих органах и тканях, назвав ее APUD-системой (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Эти клетки сочетают в себе свойства, как нервных, так и эндокринных клеток, способных продуцировать биоактивные амины и регуляторные пептиды и вызывать типичные гормональные нарушения [1]. С эндокринными клетками их объединяет способность производить и выделять содержимое во

внутреннюю среду организма, сходство с нервными клетками – наличие гранул с плотным ядром (как у серотонинергических нейронов), но без синапсов [2]. В настоящее время известно несколько десятков типов клеток APUD-системы, продуцирующих более 60 регуляторных пептидов и биогенных аминов. В различных соотношениях эти клетки могут секретировать серотонин, хромогранины А, В и С, нейронспецифическую енолазу, 5–гидрокситриптофан, синаптофизин, нейротензин, бомбезин, инсулин, панкреатический полипептид, адренкортикотропный, меланоцитстимулирующий и соматотропный гормоны, кальцитонин, фактор роста тромбоцитар-

ного происхождения, трансформирующий фактор роста Р и др. [3].

Механизмы развития многих патологических состояний обусловлены существенным вкладом в этот биологический процесс нейроиммуноэндокринных структурно-функциональных связей, формирующихся в тех органах, которые содержат наибольшее количество клеток этой системы [4]. Так называемый «коктейль медиаторов» может стимулировать и координировать развитие нейроэндокринных опухолей (НЭО) [5]. Подробные данные об истории изучения НЭО, их эпидемиологии, особенностях диагностики и лечения представлены в многочисленных публикациях уже XXI века [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. В настоящее время в России ежегодно выявляется 12-15 случаев НЭО на 1 млн. населения [14]. Большинство НЭО имеют множественные генетические aberrации, которые могут быть спорадическими или наследственными [15]. В литературе описаны наиболее известные из наследственных типов НЭО: 1 типа (MEN-1) и 2 типа (MEN-2), болезнь фон Гиппеля-Линдау (БГЛ), нейрофиброматоз и болезнь Бурневилля (туберозный склероз).

По морфофункциональной классификации ВОЗ 2022 года [16] НЭО делят на три группы. Первая группа – высокодифференцированные доброкачественные или низкой степени злокачественности НЭО, характеризующиеся низким пролиферативным потенциалом, способностью секретировать разнообразные биологически активные вещества, низкой чувствительностью к химиотерапии, но достаточно высокой клинической эффективностью биотерапии интерферонами по сравнению с химиотерапией.

Вторая группа – низкодифференцированные (мелкоклеточные) высокозлокачественные карциномы с высоким пролиферативным потенциалом, чувствительные к химиотерапии и лучевой терапии.

Третья группа – смешанные экзокринно-эндокринные карциномы поджелудочной железы (ПЖ), характеризующиеся наличием клеток, как с экзокринной, так и с эндокринной секреторной функцией, с умеренной чувствительностью к химиотерапии.

Большая часть НЭО встречается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (62 % – 67 %), с преобладающим местом расположения в слепой кишке (17,1 %), прямой кишке (16,3 %) и в бронхолегочной системе (22 % – 27 %) [17]. НЭО растут медленнее, чем другие эпителиальные злокачественные новообразования, но могут быть агрессивными и резистентными к лечению. В большинстве своем они являются высокодифференцированными с низкой биологической злокачественной агрессивностью (G1, G2), могут быть как гормонально неактивными (нефункционирующие или «бессиндромные»), так и гормонально активными (функционирующие или «синдромные»). У больного может быть сочетание в одном органе нейроэндокринной-не-нейроэндокринной опухоли [18]. Локализация и функциональная активность опухоли определяют многообразие симптомов НЭО и затрудняют постановку правильного диагноза. Специфические проявления заболевания появляются в случаях, когда функционирующие НЭО выделяют повышенное количество гормонов.

Нефункционирующие НЭО могут длительно протекать бессимптомно или иметь неспецифичные клинические признаки, обусловленные локальным распространением опухоли или метастатическим процессом [19].

Наиболее информативным исследованием для топической диагностики НЭО служит компьютерная томография (КТ) с контрастированием. В большинстве случаев НЭО описывают как округлое образование, активно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу исследования. А.Г. Кригером установлено, что НЭО G1 за счет богатой васкуляризации обладает наибольшей способностью к накоплению контраста. НЭО G2 и G3 обладают меньшим контрастированием и имеют «пестрый» рисунок» [20].

Для диагностики НЭО необходимо определение в сыворотке крови или плазме *универсальных (общих) биохимических маркеров*: хромогранина А, панкреатического полипептида и нейронспецифической енолазы. Важно, что уровень хромогранина А повышается, как при секретирующих гормоны и амины, так и не секретирующих НЭО, поэтому он является обязательным маркером биохимического обследования в целях диагностики, мониторинга и прогноза этих новообразований [21, 22]. Его диагностическая чувствительность при НЭО желудка составляет 95%, подвздошной кишки – 80%, МЭН – 78%, бронхов и легких – 70%. *Специфические биохимические маркеры*: серотонин, гистамин, инсулин, соматостатин, паратиреоидный гормон, интестинальный полипептид и др. исследуют только при функционирующих НЭО. После удаления или проведения биопсии опухоли следует патоморфологическое изучение опухолевой ткани: иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с определением в опухолевой ткани экспрессии хромогранина А, синаптофизина, Ki-67 (индекс пролиферации опухоли), рецепторов соматостатина (по показаниям) [17].

Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли. Хирургическое лечение на ранней стадии заболевания способствует полному излечению. При возможности проводят органосохраняющие операции: энуклеацию или резекцию опухоли [7, 14, 17, 20].

Основу медикаментозного лечения высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ составляют аналоги соматостатина (АСС) Октреотид и Ланреотид. Применение нового АСС Пасиреотида, способного, в отличие от Октреотида, связываться со всеми пятью видами рецепторов соматостатина, показало лучшие результаты и привело к частичной ремиссии у 30% больных, у которых не удалось добиться положительного эффекта от Октреотида-ЛАР. Возможна комбинация АСС с цитостатиками, таргетными препаратами для контроля симптомов карциноидного синдрома и в качестве противоопухолевой антипролиферативной терапии [23].

Для пациентов с неоперабельными и метастазирующими НЭО предпочтительнее радионуклидная таргетная терапия АСС. Радиоактивно меченые итрием⁹⁰ (Y⁹⁰-DOTA-октреотид) или лютецием¹⁷⁷ (Lu¹⁷⁷-DOTA-октреотам) могут применяться для

пептидно-рецепторной радионуклидной терапии НЭО, имеющих положительный статус рецепторов соматостатина [24, 25, 26, 27]. Эффективность таргетных препаратов различается в зависимости от экспрессии клетками НЭО различных подтипов рецепторов соматостатина и возможности проникновения радиофармпрепаратов в ткани опухоли. Уменьшение объема НЭО достигается редко, хотя применение АСС позволяет эффективно контролировать гормональный синдром гиперпродукции регуляторных пептидов, значительно улучшает качество жизни больных.

При низкодифференцированных эндокринных карциномах и смешанных экзо- и эндокринных опухолях с Ki-67 более 20% предлагается комбинированная химиотерапия темозоломидом, капецитабином и бевацизумабом или цисплатином с эпозидом. Из других таргетных методов лечения при НЭО легких, ЖКТ или неизвестного происхождения используют ингибитор mTOR Эверолимус (mTOR – ключевая серин-треониновая киназа, играющая центральную роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и выживаемости); при НЭО ПЖ применяют Сунитиниб (ингибитор ангиогенной тирозинкиназы) [28]. Можно использовать эти подходы к лечению больных последовательно или совместно с хирургическим вмешательством, локальными методами: радиочастотной абляцией, криоабляцией, химио- или радиоэмболизацией. С паллиативной (в т. ч. обезболивающей) целью при НЭО любой степени дифференцировки проводится дистанционная лучевая терапия.

Недостаточная чувствительность к химиотерапии, характерная для большинства НЭО высокой степени дифференцировки, привлекла внимание ученых к достаточно высокой эффективности биотерапии на основе интерферонов, вызывающей повышение активности bcl-2 – ведущего гена, определяющего механизм клеточной гибели при подавлении апоптоза. Симптоматический эффект интерферонов описан в 40-60 % случаев, биохимический ответ – в 30-60 %, стабилизация опухоли (более 36 мес.) – в 40-60 %, редукция опухоли отмечена у 10-15 % больных. Использование интерферона в качестве второй линии (после химиотерапии) повышало ответ до 77 % случаев [29]. Однако ни один из существующих в настоящее время методов системной терапии не приводит к излечению.

Болезнь фон Гиппеля-Линдау (БГЛ) является одним из редких генетических заболеваний из группы НЭО, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью мутантного гена. Ответственный за возникновение БГЛ ген VHL (классический супрессор опухолевого роста) локализован на коротком плече 3 хромосомы (3p25-p26). Инактивация обеих аллелей гена приводит к повышению регулирования генов, индуцирующих системную гипоксию, аномальный рост капилляров, ускоряющих ангиогенез и является ключевым фактором в патогенезе характерных для БГЛ мультисистемных новообразований с доброкачественным и, реже, злокачественным потенциалом [18, 30, 31, 32].

Заболеваемость БГЛ колеблется от 1 на 36000-45000 новорожденных. Чаще всего первые симптомы появляются после 10-ти летнего возраста. На момент выявления у 50% пациентов уже наблюдаются симптомы заболевания, которые клинически проявляются гемангиобластомами центральной нервной системы (ЦНС) и сетчатки, феохромоцитомой надпочечников, почечно-клеточным раком, НЭО опухолями ПЖ, кистами ПЖ, уха, широкой связки матки у женщин и яичек у мужчин. Спектр клинических проявлений может включать до 40 вариантов поражений различных органов [33, 34, 35]. Наиболее частыми поражениями и причиной смерти больных являются гемангиобластома ЦНС (чаще мозжечка) и почечно-клеточный рак. Ожидаемая продолжительность жизни при БГЛ составляет от 40 до 52 лет (средняя - 49 лет) и является самой низкой из всех наследственных НЭО. [36].

Диагноз БГЛ основывается на международных или датских критериях:

международные критерии: две гемангиобластомы или одна гемангиобластома + одно висцеральное поражение; семейный анамнез БГЛ /патогенный вариант + гемангиобластома /висцеральное поражение);

датские критерии: два клинических проявления или семейный анамнез БГЛ /патогенный вариант + гемангиобластома/висцеральное поражение).

Использовать исключительно клинические критерии для установления диагноза БГЛ не рекомендуется, необходимо проводить генетическое тестирование [32]. Сама болезнь является неизлечимой, а выбор метода лечения напрямую зависит от количества опухолей, их размеров и локализации. Если размер опухолей невелик, возможна их лазерная коагуляция или криотерапия. При более значительных размерах опухолей применяется лучевая терапия или их хирургическое удаление [7, 34, 35].

Неоднозначные результаты таргетной терапии способствовали поиску новых противоопухолевых препаратов. В 2021 году FDA (Food and Drug Administration, USA) разрешило для лечения рака, связанного с БГЛ, использование Белзутифана (Велирег) - HIF-2 α селективного ингибитора передачи гипоксических сигналов в раковых клетках, блокирующего транскрипцию нескольких генов, участвующих в онкогенезе [38]. В связи с редкостью БГЛ, эффективностью последовательного хирургического вмешательства и терапии интерферонами, приводим собственное клиническое наблюдение.

Больная В., 1982 года рождения, страдающей сахарным диабетом (СД) 1 типа с 14-летнего возраста (с 1996 г.), в 2001г. выявлен ангиоматоз сетчатки обоих глаз. В 2006 году в РОНЦ им. Н.Н. Блохина диагностирована опухоль ПЖ с метастазами в забрюшинные лимфатические узлы. Уровень опухолевых маркеров (РЭА, СА 19-9, СА 125, АФП, b-ХГЧ) в то время не превышал нормы. 11.07.2006 г. выполнена дистальная субтотальная резекция ПЖ, спленэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия (интраоперационно – опухоль дистальной части ПЖ до 4 см с метастазами в области ворот

селезенки до 2,5 см и левой почечной вены до 3 см). При гистологическом исследовании операционного материала: *высокодифференцированный нейроэндокринный рак с низким злокачественным потенциалом*. После выписки рекомендовано наблюдение за больной. В ноябре 2009 г. при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлено новообразование правого надпочечника диаметром до 0,7 см. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) – образование округлой формы 1,0 x 1,2 см в проекции ножек правого надпочечника, левый надпочечник уменьшен, визуализируется нечетливо.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в октябре 2010г. (без контрастного усиления) обнаружена значительная отрицательная динамика обозначенного образования правого надпочечника (1,7 x 1,5 x 1,2 см), дополнительно выявлено новообразование округлой формы размерами 0,7 x 0,76 см в левом надпочечнике, образования по задней поверхности головки ПЖ диаметром от 0,75 до 1,45 см с нечеткими контурами, печень без видимых очаговых образований.

При УЗИ в октябре 2010г. выявлено новообразование диаметром 0,75 см по задней поверхности головки ПЖ; увеличение новообразования правого надпочечника до 1,7 x 1,5 x 1,2 см.

В этом же году (2010г.) проведено скрининговое обследование *компонентов генетического синдрома*, выявившее гетерозиготную мутацию R167W гена VHL. В анализе крови маркеры НЭО: хромогранин А – 15,7 ЕД/л (норма < 18 ЕД/л), серотонин – 396 нг/мл. (норма 30-200 нг/мл).

В 2011 году больная дважды госпитализировалась в НИИ им. Гельмгольца, где проводилась лазерная коагуляция сетчатки обоих глаз и комплексная терапия, включающая интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, затем длительно наблюдалась и лечилась у офтальмологов в медико-хирургическом центре им. Пирогова.

В 2011 году на МСКТ отрицательная динамика – во всех субсегментах левой доли печени и в 8-м и 5-м сегментах справа определяются мелкие – до 0,6 см образования, в области головки ПЖ определяются 2 округлых образования 0,6 и 0,8 см, по дорзальному контуру железы отмечается дополнительное округлое образование с нечеткими контурами; в медиальной ножке левого надпочечника образование диаметром 0,25 см, в правом надпочечнике – образование диаметром до 0,11 см; в корковом слое правой почки на уровне нижних чашечек округлое образование размером 0,4 x 0,5 см. Органических изменений головного мозга не выявлено.

В апреле 2011г. проходила лечение в областном онкологическом диспансере г. Астрахани с диагнозом: С-г поджелудочной железы (Т2N1M1). Впервые назначена иммунотерапия интерфероном α-2β (по 3 млн. МЕ подкожно 3 раза в неделю). В сентябре 2011г. обследована в РОНЦ им. Н.Н.Блохина. По данным УЗИ органов брюшной полости: печень – диффузно неоднородная, явные очаговые образования не определяются. ПЖ – однородная, определяется гиперэхогенная зона с нечеткими контурами (2,0 x 1,5 см), тело и хвост ПЖ удалены, селезенка

удалена. Почки: чашечно-лоханочная система расширена слева, определяются конкременты слева. Периферические лимфоузлы: справа шейные и надключичные – без особенностей, паратрахеальные – единичные мелкие до 0,5 см; слева – гипозоногенное образование, до 1,3 см, паратрахеально слева – лимфоузел до 0,8 см,

При проведении МСКТ в ФГУ ЭНЦ 22.09.2011 г. картина без динамических сдвигов по сравнению с исследованием в апреле 2011г.

В январе 2012 года по месту жительства при УЗИ в проекции правого надпочечника визуализировано солидное образование пониженной эхогенности 3,0 x 1,92 x 1,8 см, объемом 6 см³; диффузно-неоднородные изменения в паренхиме печени. Согласно рекомендациям РОНЦ им. Блохина иммунотерапия интерферонами была продолжена (Роферон по 3 млн. 3 раза в неделю).

В июне 2012 года в связи с возникновением метроррагий проведена гистероскопия, диагностирована гиперплазия эндометрия. В сентябре 2012 года при дообследовании выявлены эндочервикоз, хронический двусторонний оофорит, установлена внутриматочная спираль Мирена. В дальнейшем уменьшилась выраженность и продолжительность кровотечений, нормализовался менструальный цикл.

В мае 2013 года в связи с отсутствием компенсации СД госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на колебания гликемии в течение суток от 3,6 до 23,0 ммоль/л, онемение и боли в кистях рук, нарушение остроты зрения, мелькание «черных пятен», «пелены» и искажения изображения перед правым глазом. Отмечала эпизодические головные боли и головокружение, боли в левой поясничной области, в шейном отделе позвоночника. При МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства, данных о прогрессировании опухолевых образований не получено.

Терапия на момент настоящей госпитализации: р-р Инсулин гларгин (Лантус®) 18 ЕД подкожно живота в 22:00; Инсулин лизпро (Хумалог®) 6 ЕД 3 раза в день, перед едой. Коррекция анемии: таб. железа (II) сульфат 100 мг + аскорбиновая кислота 60 мг (Сорбифер дурулес) - 1 таблетка 2 раза в день. Заместительная гормональная терапия: Левотироксин в таблетках по 75 мг 1 раз в день, утром до еды. Иммунотерапия интерферонами: Роферон по 3 млн. 3 раза в неделю.

Достигнута субкомпенсация СД. Учитывая наличие у пациентки БГП, повторно проведено скрининговое обследование *компонентов генетического синдрома*. Подтверждена гетерозиготная мутация R167W гена VHL.

Диагноз клинический: основной: Болезнь фон Гиппеля-Линдау (гетерозиготная мутация R167W гена VHL): ангиоматоз сетчатки, состояние после лазерной фотокоагуляции сетчатки обоих глаз (2001-2005, 2011г.), левого глаза (2009г.). Эпиретинальный фиброз левого глаза. Витреоретинальный функциональный синдром. Состояние после дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы, спленэктомии, забрюшинной лимфаденэктомии по поводу метастатического нейроэндокринного рака

(11.07.2006г.). Аденомы надпочечников. Множественные образования головки поджелудочной железы (mts нейроэндокринного рака). Множественные образования печени (mts нейроэндокринного рака).

Сопутствующие заболевания: СД 1 типа тяжелого течения, декомпенсированный. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Диабетическая катаракта обоих глаз. Диабетическая дистальная полинейропатия. Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация.

Рекомендовано продолжить лечение: р-р Инсулин гларгин (Лантус®) 18 ЕД подкожно живота в 22:00; Инсулин лизпро (Хумалог®) 6 ЕД 3 раза в день, перед едой. Заместительная гормональная терапия: Левотироксин в таблетках по 75 мг 1 раз в день, утром до еды. Иммуноterapia интерферонами: Роферон по 3 млн. 3 раза в неделю.

На кафедре госпитальной терапии Астраханского ГМУ больная обратилась в апреле 2014 года по поводу декомпенсации СД с теми же жалобами, что предъявляла в ФГБУ ЭНЦ в мае 2013 года и продолжением назначенного там лечения. Скорректирована доза инсулинов Лантус и Хумалог. Лечение интерферонами продолжалось. Пациентка умерла в конце декабря 2015 года от раковой интоксикации.

Приведенное наблюдение демонстрирует и подтверждает наследственный характер передачи от отца к дочери опухолевого заболевания – БГЛ. У отца была доброкачественная опухоль мозжечка (дальнейший анамнез не уточнен), у дочери имелось сочетание доброкачественных (ангиоматоз сетчатки обоих глаз, аденомы надпочечников) и злокачественных заболеваний (рак ПЖ с метастазами в печень, ворота селезенки, забрюшинные лимфатические узлы). У дочери БГЛ была генетически доказана выявлением гетерозиготной мутации R167W гена VHL. Хотя гистологически у больной был установлен высококодифференцированный нейроэндокринный рак с низким злокачественным потенциалом, он дал многочисленные метастазы в различные органы и системы. Приведенный клинический пример демонстрирует, что у больной с высококодифференцированным метастатическим раком ПЖ после проведенной дистальной субтотальной резекции ПЖ, спленэктомии, забрюшинной лимфаденэктомии с последующим лечением интерферонами, продолжительность жизни составила более 9,5 лет, в том числе более 4,5 лет с начала терапии только интерферонами. Несмотря на описанные в литературе многочисленные побочные эффекты интерферонов, пациентка хорошо переносила лечение. В то же время не исключается связь гипотиреоза, выявленного у больной, с лечением интерферонами, поскольку нарушение функции щитовидной железы входит в число их побочных эффектов.

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 внесли существенный вклад в подготовку работы, написание рукописи.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pearse AG. 5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid C cells and its possible significance in polypeptide hormone production. *Nature*. 1966; 211 (5049): 598–600. DOI: 10.1038/211598a0
2. Бабичев В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, №1. – С.62 – 69. [Babichev VN. Organizacija i funkcionirovanie nejroendokrinnnoj sistemy [Organization and functioning of the neuroendocrine system]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2013; 59 (1): 62–69. (In Russi.). DOI: 10.14341/probl201359162–69
3. Herder W, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 30(1): 3–17. DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.004
4. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибилова А.А., [и др.]. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // *Immunology*. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 49 – 59. [Samotrueva MA, Yasenyavskaya AL, Tsbizova AA, Bashkina OA, Galimzyanov HM, Tyurenkov IN. Neiroimmunojendokrinologija: sovremennye predstavlenija o molekularnyh mehanizmah [Neuroimmunoendocrinology: modern ideas about molecular mechanisms]. *Immunologiya* [Immunology]. 2017; 38 (1): 49–59. (in Russi.). DOI: 10.18821/0206–4952–2017–38–1–49–59
5. Dan Grigore A, Ben Jacob E, Farach MC. Prostate cancer and neuroendocrine differentiation: more neuronal, less endocrine? *Front Oncol*. 2015; 5: 37. DOI: 10.3389/fonc.2015.00037
6. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017; 19 (12): 991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
7. Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения: практическое руководство / Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 600 с. [Gorbunova VA. Neirojendokrinnnye opuholi; Obshhie principy diagnostiki i lechenija: prakticheskoe rukovodstvo [Neuroendocrine tumors: General principles of diagnosis and treatment: a practical guide]. Moskva: GJeOTAR-Media [Moscow: GJeOTAR-Media]. 2021; 600 p.]
8. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., [и др.]. Нейроэндокринные опухоли. Обзор литературы // *Креативная хирургия и онкология*. – 2021. – Т. 11, № 2. – С.174–182. [Men'shikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, et al. Neirojendokrinnnye opuholi. Obzor literatury [Neuroendocrine tumors. Literature review]. *Kreativnaja hirurgija i onkologija* [Creative surgery and oncology]. 2021; 11 (2): 174–182. (in Russ.). DOI: 10.24060/2076–3093–2021–11–2–174–182
9. Чиж Г.А., Тютрина Ю.А., Проценко С.А. [и др.]. Современные представления о нейроэндокринном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы // *Современная Онкология*. – 2022. – № 24 (2). – С.242–249. [Chizh GA, Tyutrina YuA, Protsenko SA, et al. Sovremennye predstavlenija o nejroendokrinnom rake predstatel'noj zhelezy: klinicheskij sluchaj i obzor literatury [Current concepts of neuroendocrine cancer of the prostate: a clinical case and review of the literature]. *Sovremennaja Onkologija* [Journal of Modern Oncology]. 2022; 24 (2): 242–249. (in Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201242
10. Carrillo D, Muñoz-Medel M, Retamal I, Pinto M, et al. Tumores Neuroendocrinos: un desafio transversal [Update on neuroendocrine tumors]. *Rev Med Chil*. 2021; 149 (6): 888–898. DOI: 10.4067/s0034–98872021000600888
11. Hofland J, Kaltsas G, W de Herder W. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev*. 2020; 41 (2): 371–403. DOI: 10.1210/edrv/bnz004

12. Guadagno E, De Caro MDB, Insabato L. An update on the pathology of neuroendocrine tumors. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2016; 8 (1): 1–12. DOI: 10.2741/s442
13. Gut P. Oncological management of advanced neuroendocrine tumours (Review). *Mol Clin Oncol*. 2020; 13 (3): 8. DOI: 10.3892/mco.2020.2078
14. Под ред. Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Паклина О.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Диагностика и хирургическое лечение. Методическое руководство // Москва: Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, 2019 – 82 с. [Kriger AG, Karmazanovsij GG, Paklina OV ed. Neuroendokrinnyye opukholi podzheludochnoy zhelezy: Diagnostika i khirurgicheskoye lecheniye: Metodicheskoye rukovodstvo [Neuroendocrine tumors of the pancreas: Diagnosis and surgical treatment: Methodological manual]. Moskva: Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr khirurgii imeni AV Vishnevskogo [Moscow: National Medical Research Center for Surgery named after AV Vishnevsky]. 2019; 82 p.
15. Ishida H, Lam AK. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Updates on genomic changes in inherited tumour syndromes and sporadic tumours based on WHO classification. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 172: 103648. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103648
16. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022; 33 (1): 115–154. DOI: 10.1007/s12022-022-09708-2
17. Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли» // Москва, 2021. – 87 с. [Klinicheskie rekomendatsii «Nejrojendokrinnyye opukholi». [Clinical guidelines "Neuroendocrine tumors"]. Moscow. 2021; 87 p. Режим доступа [URL]: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610_1?ysclid=lwiekv865238600695
18. Дроздов Е.С., Грищенко М.Ю., Харитонкин В.И., [и др.]. Редкое клиническое наблюдение пациента со смешанной нейроэндокринной-не-нейроэндокринной опухолью большого дуоденального соска // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 168–174. [Drozдов ES, Grishchenko MYu, Kharitonkin VI, et al. Redkoe klinicheskoye nabljudeniye pacienta so smeshannoy nejrojendokrinnoy-ne-nejrojendokrinnoy opukhol'ju bol'shogo duodenalnogo soska [A rare clinical case of a patient with mixed neuroendocrine–non–neuroendocrine neoplasms of the ampulla of Vater]. *Sibirskij onkologicheskij [Siberian Journal of Oncology]*. 2023; 22 (2): 168–174. (in Russ.)). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-168-174
19. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances. *Adv Anat Pathol*. 2019; 26 (1): 13–30. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000201
20. Кригер А.Г. Актуальные вопросы хирургии опухолей поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №10. – С.5–12. [Kriger G. Aktual'nye voprosy hirurgii opukholej podzheludochnoy zhelezy [Actual issues of pancreatic tumor surgery]. *Hirurgija: Zhurnal imeni NI Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery]*. 2021; 10: 5–12. (in Russ.)). DOI: 10.17116/hirurgia20211015
21. Szarvas T, Csizmarik A, Fazekas T, Hüttl A, et al. Comprehensive analysis of serum chromogranin A and neuron-specific enolase levels in localized and castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2021; 127 (1): 44–55. DOI: 10.1111/bju.15086
22. Rossi RE, Ciafardini C, Sciola V, Conte D, Massironi S. Chromogranin A in the follow-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: is it really game over? A systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2018; 47 (10): 1249–1255. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001184
23. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, №3S2-1. – С.499–512. [Orel NF, Artamonova EV, Gorbunova VA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniju nejrojendokrinnyyh neoplazij zheludochno-kishechnogo trakta, podzheludochnoy zhelezy i drugih lokalizacij [Practical guidelines on medical treatment of gastro-intestinal and pancreatic neuroendocrine tumors]. *Zlokachestvennyye opukholi [Malignant tumors]*. 2021; 11 (3s2-1): 499–512. (in Russ.)). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-30
24. Rinke A. Practice guideline neuroendocrine tumors. *AWM-Reg*, 021–27. *Z Gastroenterol*. 2018; 56 (6): 583–681. DOI: 10.1055/a-0604-2924
25. Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, Kaemmerer D, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Yttrium and ¹⁷⁷Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 2018; 9 (24): 16932–16950. DOI: 10.18632/oncotarget.24524
26. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsniewski PB, et al. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22 (12): 1752–1763. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6
27. Тищенко В.К., Петриев В.М., Крылов В.В., [и др.]. Аналоги соматостатина, меченные радионуклидами, для терапии онкологических заболеваний. Обзор // Радиация и риск. 2022. – Т.31, № 2. – С.76–96. [Tishchenko VK, Petriev VM, Krylov VV, et al. Analogi somatostatina, mechenyye radionuklidami, dlja terapii onkologicheskikh zabolevaniy: Obzor [Radiolabeled somatostatin analogs for cancer treatment: Review]. *Radiaciya i risk [Radiation and risk]*. 2022; 31 (2): 76–96. (in Russ.)). DOI: 10.21870/0131-3878-2022-31-2-76-96
28. Ruggeri RM, Benevento E, De Cicco F, Fazzalari B, et al. Neuroendocrine neoplasms in the context of inherited tumor syndromes: a reappraisal focused on targeted therapies. *J Endocrinol Invest*. 2023; 46 (1): 213–234. DOI: 10.1007/s40618-022-01905-4
29. Özdirik B, Tacke F, Benz F, Amthauer H, et al. A case report of an excellent response to interferon- α in a patient with functional metastasized neuroendocrine tumor refractory to other treatments. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (25): e20820. DOI: 10.1097/MD.00000000000020820
30. Joybari AY, Azadeh P. Von Hippel-Lindau Disease With MultiOrgan Involvement: A Case Report and 8-Year Clinical Course With Follow-Up. *The Am J Case Rep*. 2017; 18: 1220–1224. DOI: 10.12659/ajcr.907356
31. Crespigio J, Berbel LCL, Dias MA, Berbel RF, et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *Journal of endocrinological investigation*. 2018; 41 (1): 21–31. DOI: 10.1007/s40618-017-0683-1
32. Halperin R, Arnon L, Eden-Friedman Y, Tirosh A. Unique Characteristics of Patients with Von Hippel-Lindau Disease Defined by Various Diagnostic Criteria. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (6): 1657. DOI: 10.3390/cancers15061657
33. Lam AK, Ishida H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging. *Histol Histopathol*. 2021; 36 (4): 367–382. DOI: 10.14670/HH-18-288
34. Laks S, Rachel van Leeuwen, Patel D, Keutgen XM, et al. Management Recommendations for Pancreatic Manifestations of Von Hippel-Lindau Disease. *Cancer*. 2022; 128 (3): 435–446. DOI: 10.1002/cncr.33978
35. Halperin R, Tirosh A. Non-Interventional Management of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Patients with von Hippel-Lindau Disease. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (6): 1739. DOI: 10.3390/cancers15061739
36. Binderup MLM, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet*. 2017; 54 (1): 11–18. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104058
37. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, Kutikov A, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects. *Onco Targets Ther*. 2020; 13: 5669–5690. DOI: 10.2147/OTT.S190753
38. Fallah J, Brave MH, Weinstock C, Mehta GU, et al. FDA Approval Summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease-Associated Tumors. *Clin Cancer Res*. 2022; 28 (22): 4843–4848. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1054

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ АДЕНТИЕЙ

НИКИТИНА ЛУИЗА ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4893-0314; канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015, Россия, Чебоксары, Московский пр-т, 45. E-mail: prop.stom.zab@mail.ru

МУХАМЕДЖАНОВА ЛЮБОВЬ РУСТЕМОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0752-6497; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», 428015, Россия, Чебоксары, Московский пр-т, 45. E-mail: lr71@bk.ru

ГРОМОВА АННА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5554-7068; кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015, Россия, Чебоксары, Московский пр-т, 45. E-mail: prop.stom.zab@mail.ru

Реферат. Введение. В последние годы на ортодонтическом приеме увеличилось число пациентов с отсутствием постоянных зубов. Частота отсутствия зачатков зубов, по данным различных авторов, колеблется от 2% до 16,5%. Лидирующее место занимает адентия боковых резцов верхней челюсти. Сложность проблемы обусловлена повышением уровня эстетических требований со стороны пациентов, особенно в ситуации дефицита объема кости в области альвеолярного гребня. Лечение таких пациентов требует комплексного подхода с обеспечением междисциплинарной курации и использованием цифровых технологий. **Цель исследования** – повышение эффективности лечения пациентов с первичной адентией с использованием цифрового планирования, хирургических шаблонов, внутриротового сканирования, CAD/CAM-моделирования безметалловых коронок винтовой фиксации на денальных имплантатах. **Материалы и методы.** Клиническое исследование проводилось на базе стоматологической клиники «Президент» (г. Чебоксары) в период с 2018 г. по 2023 г. Общее число пациентов – 24 человека (женского пола) в возрасте от 16 до 34 лет. Пациенты были распределены на две группы (n=12). Пациентам первой группы замещение отсутствующих зубов проводили с использованием денальной имплантации по традиционной методике без применения цифровых технологий, пациентам второй группы – с использованием цифровых технологий. Проведена оценка состояния десны в области дефекта зубного ряда: степень выраженности феномена стиплинга, плотность прилегания десневого края к конструкционным материалам, вакуумная устойчивость капилляров по Кулаженко, индекс кровоточивости по Мюллерману-Коуэллу. Для статистической обработки полученных результатов применяли пакет программ SPSS 13.0. **Результаты и их обсуждение.** Первый этап лечения включал ортодонтическое лечение, установку брекет-системы и дистализацию клыков. Некоторым пациентам устанавливали ортодонтические мини-винты в подскуловой зоне для дистализации боковых сегментов верхнего зубного ряда. После создания промежутков для будущих боковых резцов изготавливали хирургический шаблон и проводили установку денальных имплантатов. Через четыре месяца после имплантации была снята брекет-система и установлены временные коронки на имплантатах, через полгода установлены цифровые безметалловые ортопедические конструкции по технологии CAD/CAM. Нами не было выявлено ни одного случая потери имплантата. Была разработана основа алгоритма ведения пациентов с адентией латеральных резцов верхней челюсти. **Выводы.** Применение компьютерных программ для планирования денальной имплантации, навигационной хирургии позволяет наиболее точно установить денальные имплантаты, изготовить цифровые безметалловые ортопедические конструкции по технологии компьютерного моделирования и производства. Таким образом, снижается риск осложнений и достигается эффективное функциональное и эстетическое состояние зубочелюстной системы у пациентов с первичной адентией.

Ключевые слова: первичная адентия, ортодонтическое лечение, хирургический шаблон, денальные имплантаты, цифровое планирование, внутриротовое сканирование, технология CAD/CAM.

Для ссылки. Никитина Л.И., Мухамеджанова Л.Р., Громова А.С. Использование цифровых технологий при реабилитации пациентов с первичной адентией // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.101–107. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).101-107.

USE OF DIGITAL TECHNOLOGY IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH PRIMARY ANODONTIA

NIKITINA LOUISE I., ORCID ID: 0000-0003-4893-0314; Cand. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University, 45 Moskovsky Ave., 428015 Cheboksary, Russia. E-mail: prop.stom.zab@mail.ru

MUKHAMEDZHANOVA LYUBOV R., ORCID ID: 0000-0003-0752-6497; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Pediatric Dentistry and Orthodontics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 36 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Professor at the Department of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University, 45 Moskovsky Ave., 428015 Cheboksary, Russia. E-mail: lr71@bk.ru

GROMOVA ANNA S., ORCID ID: 0000-0002-5554-7068; Department of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University, 45 Moskovsky Ave., 428015 Cheboksary, Russia. E-mail: prop.stom.zab@mail.ru

Abstract. Introduction. Number of patients with hypodontia has increased at orthodontic appointments. According to different authors, the frequency of tooth rudiments absence ranges from 2 % to 16.5 %. The highest rank is held by maxillary lateral incisors hypodontia. Due the increased patients' aesthetic requirements, it is a difficult task, especially with the alveolar ridge bone deficiency. Treatment of such patients requires a multidisciplinary approach and the use of digital technology. **The aim of the study** is to improve the treatment effectiveness for patients with hypodontia, using digital planning, surgical templates, intraoral scanning, and the CAD/CAM modelling of metal-free screw-retained crowns on dental implants. **Materials and Methods.** The clinical study was performed in the dental office PreziDent (Cheboksary) in 2018-2023. The total number of patients was 24 people (female), aged 16 to 34 years. There were two groups (n=12). The first group patients had their missing teeth replaced using dental implantation without using any digital technology. In the second group, those with the use of digital technologies. Gingival condition of the dentition defect area was assessed: Severity of stippling phenomenon degree, density gingival margin adherence to the structural materials, vacuum capillary resistance by Kulazhenko, and Mülleman-Cowell bleeding index. SPSS 13.0 software package was used for the statistical processing of the results obtained. **Results and Discussion.** The first stage of treatment included orthodontic treatment, bracket placement and canine distalization. Some patients were fitted with orthodontic miniscrews in the subclavicular region. After creating gaps for the future lateral incisors, a surgical template was fabricated and dental implants were placed. Four months after implantation, the bracket system was removed and the implant temporary crowns were placed; six months later, CAD/CAM digital metal-free prosthetics were placed. Not a single case of implant loss was detected. An algorithm framework was developed for managing patients with maxillary lateral incisor hypodontia. **Conclusions.** Using computer programs for planning dental implantation and in navigation surgery allows installing dental implants most accurately and making digital metal-free prosthetic constructions by computer-aided modelling and manufacturing. Thus, the risk of complications is reduced and an effective functional and aesthetic state of dentoalveolar system is achieved in patients with primary anodontia.

Keywords: primary anodontia, orthodontic treatment, surgical template, dental implants, digital planning, intraoral scanning, CAD/CAM.

For reference: Nikitina LI, Mukhamedzhanova LR, Gromova AS. Use of digital technology in the rehabilitation of patients with primary anodontia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 101-107.

DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).101-107.

Введение. Имплантология и ортодонтия – наукоёмкие, быстроразвивающиеся и самые востребованные области стоматологии лидируют по количеству внедрений и использованию высоких технологий. Достижения имплантологии и ортодонтии базируются на результатах многочисленных фундаментальных исследований и клинических наблюдений [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Первичная адентия относится к одной из наиболее тяжёлых форм зубочелюстных аномалий [7]. Лечение пациентов при отсутствии зачатков зубов требует серьёзного индивидуального подхода и комплексного лечения [7, 8, 9, 10, 11]. Наиболее часто встречается двусторонняя адентия боковых резцов верхней челюсти. Распространённость первичной адентии постоянных зубов у детей варьирует от 2% до 16,5% в популяции [7]. Проблема первичной адентии сегодня представляется остроактуальной, что обусловлено эволюционными изменениями зубочелюстного аппарата человека, ухудшением экологической ситуации в регионах, а также значительными материальными затратами на реабилитацию. Среди причин повреждения и рассасывания зубных зачатков выделяют эндокринный дисбаланс, нарушения обмена веществ у плода, перенесённые инфекционные заболевания в раннем возрасте, врожденные аномалии развития, дефицит фтора в питьевой воде, низкий уровень инсоляции, повышенный радиоактивный фон и другие [2, 12, 13].

Сегодня пациенты уделяют большое внимание эстетической составляющей стоматологического лечения. Выбор эффективного метода лечения при нарушении целостности зубного ряда является сложной задачей для практикующего врача-стоматолога. Междисциплинарное взаимодействие специалистов в стоматологической практике расширило возможности лечения пациентов с первичной адентией [1,

8, 11]. На первичной консультации пациентам предлагаются возможные методы лечения: установка дентального имплантата в области отсутствующих зубов; протезирование съёмными протезами; протезирование мостовидными протезами протяжённостью от 3 до 6 единиц или установка адгезивного мостовидного протеза. Для точного переноса плана хирургического вмешательства, установки дентальных имплантатов, используют компьютерный хирургический шаблон, который является связующим между конусно-лучевой компьютерной томографией (КЛКТ), планом лечения и хирургической операцией. В настоящее время врачи-стоматологи добиваются того, чтобы создать естественный эффект «вырастания» коронки на дентальном имплантате из десны. В современной имплантологии используются биосовместимые материалы и цифровые технологии, поэтому конструкции обладают сверхточностью [1, 4, 5, 6, 10, 11]. Современная технология CAD/CAM (Computer-aided design and Computer-aided manufacturing) – это производство каркасов зубных протезов, коронок для имплантатов и виниров с помощью компьютерного моделирования и фрезерования на станках с программным управлением [7]. Совершенствование методик трехмерного сканирования, а также технологий компьютерного моделирования и производства повышает точность эстетических параметров коронок на дентальных имплантатах, облегчает создание так называемых «невидимых» реставраций. Успешный эстетический результат протезирования предполагает «незаметность» реставрации, её гармоничное сочетание с прилегающими зубами и мягкими тканями. В последние годы врачи-стоматологи и зубные техники уделяют большое внимание «белой эстетике» и параметрам «розовой эстетики» [14]. Коронка, изготовленная при соблюдении всех протоколов, не

будет иметь эстетического результата, если прилегающая десна имеет признаки воспалительного процесса. Врачам-стоматологам зачастую бывает сложно добиться идеальной «розовой эстетики» мягких тканей, прилегающих к поверхности абатмента [14]. Большое значение имеет прикрепление десны, отвечающее за своего рода инфекционную «безопасность» подлежащей кости. Для удовлетворения этих запросов необходима разработка комплексного подхода при лечении пациентов с обеспечением междисциплинарной курации и использованием цифровых технологий.

Цель исследования – повышение эффективности лечения пациентов с первичной адентией с использованием цифрового планирования, хирургических шаблонов, внутриротового сканирования, CAD/CAM-моделирования безметалловых коронок винтовой фиксации на дентальных имплантатах.

Материалы и методы исследования. В основу настоящего исследования был положен клинический анализ результатов наблюдения пациентов с адентией постоянных зубов на базе стоматологической клиники «ПрезиДент» (г. Чебоксары) в период с 2018 по 2023 год. Общее число пациентов составило 24 человека (женского пола) в возрасте от 16 до 34 лет. Первый этап курации пациентов заключался в определении исходного уровня гигиены рта и обучении индивидуальной гигиене рта с обязательным использованием ирригационных технологий. Затем проводилась профессиональная гигиена рта (ультразвуковой скейлинг, ультразвуковая полировка (технология Air Flow), полировка абразивными пастами, медикаментозная обработка, оксигенация). Все пациенты были мотивированы к контролю гигиенического состояния рта в домашних условиях с помощью индикаторов зубного налёта.

Метод имплантации был применен всем пациентам с предшествующим ортодонтическим лечением брекет-системами продолжительностью от года до двух лет. Для оценки состояния костной ткани использовали КЛКТ. Все пациенты были разделены на две группы (n=12) методом случайной выборки. Пациентам первой группы проводили замещение отсутствующих зубов с использованием дентальной имплантации по традиционной методике без применения цифровых технологий. Пациентам второй группы проводили дентальную имплантацию посредством предоперационного цифрового планирования, использования хирургического шаблона, внутриротового сканирования, CAD/CAM-моделирования безметалловых коронок винтовой фиксации на дентальных имплантатах.

Протезирование всех пациентов было проведено с применением технологии компьютерного моделирования. Протезирование пациентам проводилось безметалловыми конструкциями технологии Procera. Все коронки на дентальных имплантатах были изготовлены из диоксида циркония, винтовой фиксации с опорой на имплантатах, заказанных в производственных центрах Nobel Procera (Sweden, Goteborg; USA, New York).

Для лечения пациентов с врождённой адентией разработан и клинически обоснован алгоритм

лечебных мероприятий с включением цифрового планирования, хирургических шаблонов, внутриротового сканирования, CAD/CAM-моделирования безметалловых коронок винтовой фиксации, превосходящий по своей эффективности традиционные методы лечения (рис. 1). За основу был взят алгоритм, разработанный в отделении клинической и экспериментальной имплантологии Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Для оценки состояния десны в области дефекта зубного ряда применяли следующие показатели: степень выраженности феномена стиплинга, плотность прилегания десневого края к конструкционным материалам, вакуумную устойчивость капилляров по Кулаженко, индекс кровоточивости по Мюллерману-Коуэллу.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением пакета статистических программ SPSS 13.0: сравнение распределений выборок с нормальным (тест Колмогорова-Смирнова), корреляционный анализ Пирсона и Спирмена (для ранговых значений). При нормальном распределении значений в исследуемых группах были определены средние арифметические величины (M), стандартные ошибки (m) и диапазон изменений (min–max). Статистически значимые различия выборок между собой оценивали с использованием параметрического критерия Стьюдента и критерия Фишера. Статистически значимым принимали значение ошибки $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Известно, что со временем положение зубов изменяется и требует коррекции или замены протезов. Изготовление хирургического шаблона обеспечивает точный перенос интерактивного плана в участок хирургического вмешательства и позволяет точно установить дентальные имплантаты. Идеальное положение дентального имплантата – минимум 1,5 мм от корня соседнего зуба. Минимально допустимое расстояние для установки имплантатов между центральными резцами и клыками – 5,5 мм. У трёх пациентов (25%) первой группы в послеоперационном периоде отмечалось недостаточное мезио-дистальное корневое расстояние, что потребовало применения повторного ортодонтического лечения, направленного на увеличение расстояния между соседними зубами. Сроки лечения увеличились до одного года. Во второй группе только у одного пациента была проведена корреляция контактных поверхностей коронок на дентальных имплантатах.

При оценке состояния десны оказалось, что феномен стиплинга оказался ярко выражен у семи пациентов первой группы (58%) и у одиннадцати пациентов второй группы (91%, $p > 0,05$). Единичные случаи очаговой потери феномена стиплинга в обеих наблюдаемых группах пациентов были связаны с бактериально-ассоциированным воспалением маргинальной и альвеолярной десны. Причиной воспаления в указанных случаях явилось недостаточное внимание к проведению гигиенического ухода за ротовой полостью в домашних условиях.

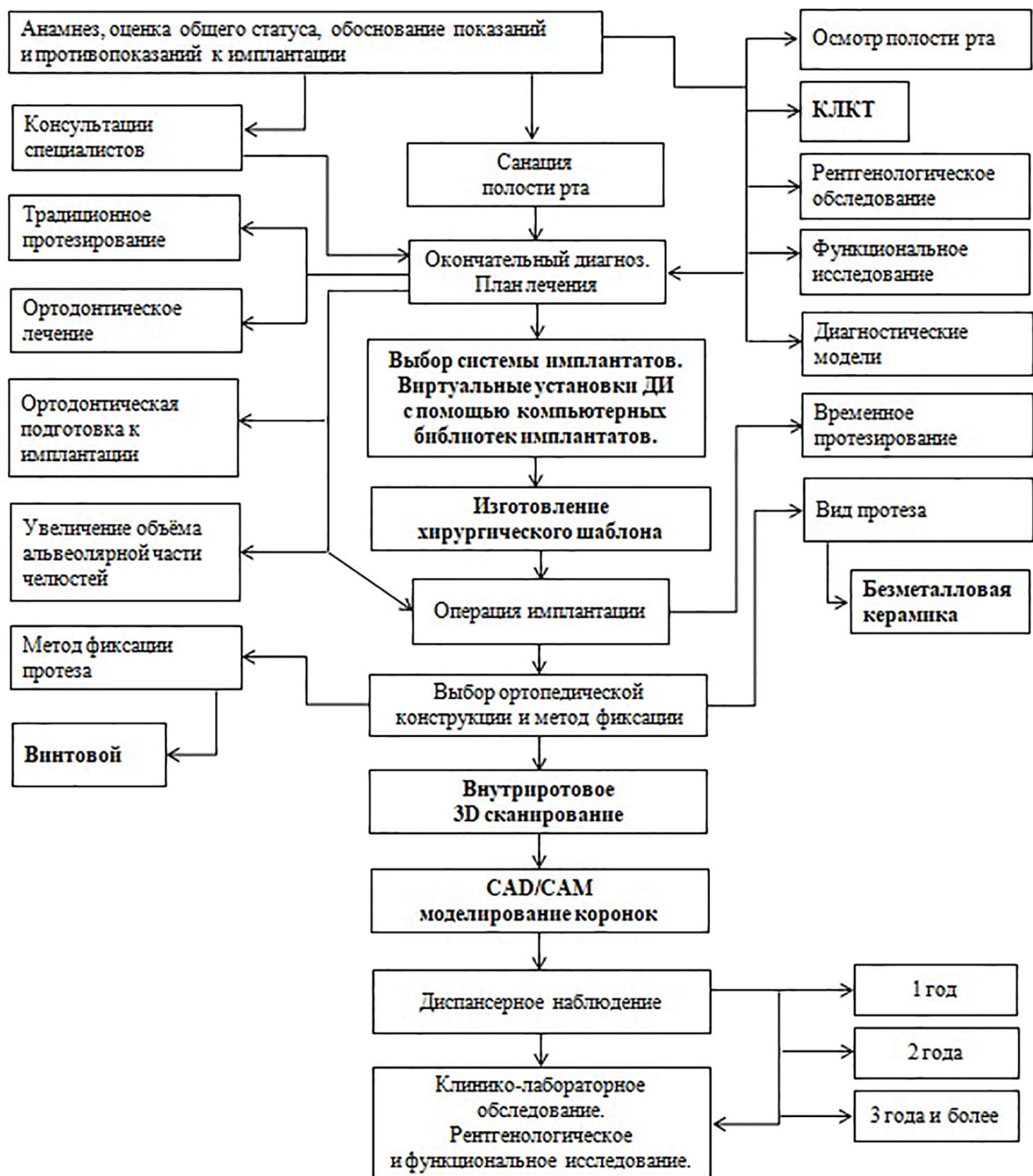


Рис. 1. Алгоритм обследования и лечения пациентов с врождённой адентией
 Fig. 1. Algorithm to examine and treat patients with congenital absence of teeth

При оценке краевого прилегания десны к конструкционным материалам было установлено, что оно было плотным у пяти пациентов (41%) первой группы и десяти пациентов (83%, $p < 0,01$) второй группы. У трёх пациентов первой группы десневая манжетка не имела признаков воспаления, однако ее тургор был снижен без признаков воспаления. У четырёх пациентов этой группы снижение плотности прилегания было обусловлено бактериально-ассоциированным воспалением. Индекс Мюллемана-Коуэлла у этих пациентов оказался равным $2,41 \pm 0,05$ балла. У одного пациента второй группы было выявлено снижение тургора при отсутствии воспаления, у второго пациента рыхлость прилегания была

обусловлена воспалением. Индекс Мюллемана-Коуэлла у этого пациента оказался равным 2,4 балла.

Оценка стойкости капилляров по Кулаженко не выявила существенных различий у пациентов обеих наблюдаемых групп и составила $42,3 \pm 8,1$ с у пациентов первой группы и $48,1 \pm 7,4$ с у пациентов второй группы ($p > 0,05$).

Во всех случаях выявления бактериально-ассоциированного воспаления мягких тканей, окружающих имплантат, потребовалось проведение пародонтологических вмешательств по устранению зубной бляшки, в том числе поддесневой, с применением антисептических и противовоспалительных препаратов.

В качестве иллюстрации приводим клинический случай.

Пациентка Н., 20 лет обратилась в клинику с жалобами на эстетическую неудовлетворённость из-за отсутствия верхних боковых резцов. При объективном обследовании выявлены симметричность лица, видимые кожные покровы чистые, поднижнечелюстные лимфоузлы не увеличены. В ротовой полости: преддверие средней глубины, достаточная площадь кератинизированной десны, прикрепление уздечек губ и языка без патологических изменений. Отсутствуют латеральные резцы верхней челюсти.

Десна в области всех зубов бледно-розового цвета, с выраженным феноменом стиплинга. Хороший уровень гигиены рта. Диагноз: врожденная двусторонняя адентия латеральных резцов верхней челюсти.

При курации пациентки использовали алгоритм обследования и лечения (рис.1). На первом этапе курации было принято решение о проведении ортодонтической коррекции с помощью несъёмной эджуайс-техники (создание места для дентальных имплантов, рис.2).

На втором этапе курации были установлены дентальные импланты в области зубов 1.2, 2.2, 4.5. (рис. 3 и 4).

При оценке состояния десны выявлено рыхлое прилегание в области дентального импланта 1.2 зуба, что потребовало проведения пародонтологического лечения.

На третьем этапе курации пациентке были установлены цифровые безметалловые ортопедические конструкции по технологии CAD/CAM (рис.5).

Выводы. Наше исследование показало, что несмотря на отличающиеся показатели в состоянии костной и мягких тканей, у пациентов обеих наблюдаемых групп установленные конструкции выполняли жевательную и эстетическую функции. Выявленные нами в процессе наблюдения за пациентами изменения положения зубов и состояния мягких тканей, безусловно, потребовали коррекции; при этом не выявлено ни одного случая потери имплантата.

Применение компьютерных программ по планированию дентальной имплантации, навигационной

хирургии дают возможность наиболее точно установить дентальные имплантаты, изготовить цифровые безметалловые ортопедические конструкции по технологии CAD/CAM. Это позволяет снизить риск осложнений и достичь эффективного функционального и эстетического состояния зубочелюстной системы у пациентов с первичной адентией. В алгоритме обследования и лечения пациентов с врождённой адентией представлен пошаговый предсказуемый подход к пациентам. В настоящее время реабилитация пациентов с врождённым отсутствием зубов является предсказуемым методом лечения с включением цифровых технологий в ортодонтическое, хирургическое, ортопедическое, терапевтическое лечение.

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

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



Рис. 3. Пациентка Н. на этапе лечения. Установлены дентальные импланты в области зубов 1.2, 2.2.

Fig. 3. Patient N. at the treatment stage. Dental implants were placed in the area of teeth 1.2, 2.2.



Рис. 2. Ортопантомограмма пациентки Н. на этапе ортодонтического лечения.

Создание места для дентальных имплантов в области зубов 1.2, 2.2, 4.5.

Fig. 2. Orthopantomogram of patient N. at the stage of orthodontic treatment.

Creating a place for dental implants in the area of teeth 1.2, 2.2, 4.5.



Рис. 4. Пациентка Н. на этапе лечения. Установлены дентальные импланты в области зубов 1.2, 2.2, 4.5.

Fig. 4. Patient N. at the treatment stage. Dental implants were placed in the area of teeth 1.2, 2.2, 4.5.



А



Б

Рис. 5 (А, Б) Пациентка Н. на этапе лечения. Цифровые безметалловые ортопедические конструкции по технологии CAD/CAM в области зубов 1.2, 2.2, 4.5.

Fig. 5. (A, B) Patient N. at the treatment stage. Digital CAD/CAM metal-free prosthodontic restorations in the area of teeth 1.2, 2.2, 4.5.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wismeijer D, Casentini P, Gallucci GO, Chiapasco M. Loading protocols in implant dentistry: Edentulous patients: ITI Treatment Guide Series. Quintessence Publishing. 2016; 4: 248.
2. Персин Л.С., [и др.]. Ортодонтия. Современные методы диагностики аномалий зубов, зубных рядов и окклюзии: учебное пособие. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2021. – 160 с. [Persin LS. Ortodontiya; Sovremennyye metody diagnostiki anomalii zubov, zubnykh ryadov i okklyuzii: uchebnoye posobiye [Orthodontics; Modern methods for diagnosing anomalies of teeth, dentition and occlusion: a textbook]. Moskva: GEOTAR–Media [Moscow: GEOTAR–Media]. 2021; 160 p.
3. edited by Jan Lindhe and Niklaus P. Orthodontics and periodontics: Part 17 – Clinical Periodontology and Implant Dentistry. USA: Wiley–Blackwell. 2021; 7 (1): 590–596.
4. Blanchet E, Buisson P, Marin N, Jenny R. Implant positioning for esthetic purposes: importance of guided surgery. Titane. 2009; special issue: 91–98.
5. Buser D, Chappuis V, Belser UC, Chen S. Implant placement post extraction in esthetic single tooth sites: when immediate, when early, when late? Periodontology 2000. 2017; 73 (1): 84–102. DOI: 10.1111/prd.12170
6. edited by Jan Lindhe and Niklaus P Lang. Peri-implant pathology; Part 7 – Clinical Periodontology and Implant Dentistry. USA: Wiley–Blackwell. 2021; 7 (1): 547–557.
7. Никитина Л.И., Архипова А.А., Громова А.С. Использование цифровых технологий при лечении первичной адентии боковых резцов верхней челюсти: в сборнике научных статей VI Всероссийской научно–практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии детского возраста». – Казань: КГМУ, 2023. – С.225–230. [Nikitina LI, Arhipova AA, Gromova AS. Ispol'zovaniye tsifrovyykh tekhnologiy pri lechenii pervichnoy adentii bokovykh reztsov verkhney chelyusti: v sbornike nauchnykh statey VI Vserossiyskoy nauchno–prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Aktual'nyye voprosy stomatologii detskogo vozrasta»] [The use of digital technologies in the treatment of primary edentulism of the lateral incisors of the upper jaw: in the collection of scientific articles of the VI All–Russian Scientific and Practical Conference with international participation “Current issues in pediatric dentistry”]. Kazan': KGMU [Kazan: KSMU]. 2023; 225–230. (In Russ.).]
8. Рубникович С.П., Денисова Ю.Л., Трояновская М.С. Особенности комплексного стоматологического лечения пациентов с первичной адентией боковых резцов // Medicina stomatologica. – 2020. – № 1 (54). – С.83–97. [Rubnicovich SP, Denisova YL, Troyanovskaya MS. Osobennosti kompleksnogo stomatologicheskogo lecheniya pacientov s pervichnoy adentiej bokovykh rezcov [Peculiarities of complex dental treatment of patients with primary adentia of lateral incisors]. Medicina stomatologica [Dental medicine]. 2020; 1 (54): 83–97. (In Russ.).]
9. Никитина Л.И., Громова В.В. Комплексная терапия при отсутствии зубов // Труды X и XI Всероссийской научно–практической конференции Стоматологической ассоциации России. – Москва, 2003. – С.134–136. [Nikitina LI, Gromova VV. Kompleksnaya terapiya pri otsutstvii zubov [Complex therapy in the absence of teeth]. Trudy X i XI Vserossiiskoi nauchno–prakticheskoi konferentsii stomatologicheskoy assotsiatsii Rossii [Proceedings of the X and XI All–Russian Scientific and Practical Conference of the Dental Association of Russia]. Moskva [Moscow]. 2003; 134–136. (In Russ.).]
10. Никитина Л.И., Гиляева В.В., Громова А.С. Немедленная установка имплантатов в лунку удаленного зуба и немедленное временное протезирование – как метод совершенствования стоматологической реабилитации // Пульс. – 2022. – Т. 24, № 8. – С.20–25. [Nikitina LI, Gilyazeva VV, Gromova AS. Nemedlennaya ustanovka implantatov v lunku udalennogo zuba i nemedlennoe vremennoe protezirovaniye – kak metod sovershenstvovaniya stomatologicheskoi rehabilitatsii [Immediate placement implants in the socket of the extracted tooth and immediate temporary prosthetics as a method for improving dental rehabilitation (review of literature data and own clinical experience)]. Puls [Pulse]. 2022; 24 (8): 20–25. (In Russ.).] DOI: 10.26787/NYDHA–2686–6838–2022–24–8–20–25
11. Никитина Л.И., Мухамеджанова Л.Р., Егоров М.А., Громова А.С. К вопросу об оценке состояния пародонта в области несъемных конструкций с опорой на имплантах изготовленных по технологии CAD/CAM // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. – С.52–57. [Nikitina LI, Mukhamedzhanova LR, Egorov MA, Gromova AS. K voprosu ob ocenke sostojaniya parodonta v oblasti nes'yemnykh konstruktsiy s oporoy na implantakh izgotovlennykh po tekhnologii CAD/CAM // Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. – 2022. – T.15, vyp.5. – S.52–57. [Nikitina LI, Mukhamedzhanova LR, Egorov MA, Gromova AS. K voprosu ob ocenke sostojaniya

- parodonta v oblasti nes'jomnykh konstrukcij s oporoj na implantah izgotovlennykh po tehnologii CAD/CAM [To the question about evaluation of the state of periodontal tissues in the area of fixed implant-supported prostheses made by CAD/CAM technology]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2022; 15 (5): 52–57. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).52–57
12. Никитина Л.И. Дентальная имплантация при первичной адентии: оценка состояния регионарного кровотока; статья в сборнике трудов конференции «Современная стоматология». – Казань: КГМУ, 2017. – С.312–323. [Nikitina LI. Dental'naya implantatsiya pri pervichnoy adentii: otsenka sostoyaniya regionarnogo krovotoka; stat'ya v sbornike trudov konferentsii «Sovremennaya stomatologiya» [Dental implantation for primary adentia: assessment of the state of regional blood flow; article in the collection of proceedings of the conference “Modern Dentistry”]. Kazan': KGMU [Kazan: KSMU]. 2017; 312–323. (In Russ.).]
13. Никитина Л.И., Гилязева В.В., Громова А.С. Реабилитация пациентов с врожденным отсутствием зубов // Natural resources of the Earth and environmental protection. – 2023. – Т.4. №1. – С.63–68. [Nikitina LI, Gilyazeva VV, Gromova AS. Reabilitacija pacientov s vrozhdjonnykh otsutstviem zubov [Rehabilitation of patients with congenital absence of tooth]. Natural resources of the Earth and environmental protection. 2023; 4 (1): 63–68. (In Russ.).]
14. Никитина Л.И., Константинова А.М., Громова А.С. Эстетические проблемы при врожденной адентии латеральных резцов верхних челюстей и пути решения: статья в сборнике трудов конференции «Медицинская наука и практика: междисциплинарный диалог». – Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2022. – С.163–166. [Nikitina LI, Konstantinova AM, Gromova AS. Esteticheskiye problemy pri vrozhdonnoy adentii lateral'nykh reztsov verkhnikh chelyustey i puti resheniya: stat'ya v sbornike trudov konferentsii «Meditsinskaya nauka i praktika: mezhdistsiplinarnyy dialog» [Aesthetic problems with congenital edentia of the lateral incisors of the upper jaws and solutions: an article in the collection of proceedings of the conference “Medical Science and Practice: Interdisciplinary Dialogue”]. Cheboksary: Chuvashskiy gosudarstvennyy universitet imeni IN Ul'yanova [Cheboksary: Chuvash State University named after IN Ulyanova]. 2022; 163–166. (In Russ.).]

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

ЯРОВЕНКО ГАЛИНА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5043-7193, докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: yarovenko_galina@mail.ru

КАТОРКИН СЕРГЕЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7473-6692, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: katorkinse@mail.ru

КОЛЬЦОВ АНТОН ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0008-2487-9239, студент 6 курса института клинической медицины, ФГБОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: koltsovantoha@yandex.ru

АКАНИН МАКСИМ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-5508-8575, студент 6 курса института клинической медицины, ФГБОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава РФ, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: akkanin2@mail.ru

Реферат. Введение. Дивертикул двенадцатиперстной кишки – грыжеподобное выпячивание стенки двенадцатиперстной кишки. По распространенности данное заболевание занимает второе место среди всех дивертикулов желудочно-кишечного тракта после дивертикулов толстой кишки. **Цель исследования.** Обоснование трудности диагностики перфорации дивертикула двенадцатиперстной кишки на основании клинического случая. **Материалы и методы.** Представлен клинический случай успешной диагностики и лечения перфорации дивертикула двенадцатиперстной кишки из практики врачей хирургического отделения клиники госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России от декабря 2021 года пациентки А., 68 лет. Проведены комплекс лабораторных исследований: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, клинический анализ мочи, анализ крови на ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис. Выполнены инструментальные методы диагностики: ультразвуковое исследование («Алока SSD 1700» (Япония)), компьютерная томография органов брюшной полости (Revolution EVO (Россия)), обзорная рентгенография и проба по Напалкову. От пациентки было получено письменное информированное согласие на публикацию. **Результаты и их обсуждение.** Лабораторная и инструментальная диагностика (ультразвуковое исследование, обзорная рентгенография), первичная лапаротомия оказались недостаточными для постановки верного диагноза и рационального лечения. Проведена проба по Напалкову, которая выявила поступление контраста в забрюшинное пространство. Пациентке произведена релапаротомия, в ходе которой обнаружена перфорация дивертикула двенадцатиперстной кишки инородным телом (фрагментом лаврового листа). **Выводы.** Представленный нами случай является примером своевременной диагностики перфорации дивертикула двенадцатиперстной кишки. Опыт врачей позволил в короткие сроки заподозрить перфорацию, благодаря чему удалось избежать серьезных осложнений и добиться выздоровления пациентки. При своевременной диагностике такого редкого и грозного осложнения, как перфорация дивертикула двенадцатиперстной кишки, клиническое излечение оправдано.

Ключевые слова: Дивертикул, дивертикулярная болезнь, двенадцатиперстная кишка, перфорация дивертикула, спонтанная перфорация дивертикула, диагностика, хирургическое лечение.

Для ссылки: Яровенко Г.В., Каторкин С.Е., Кольцов А.Е., Аканин М.С. Трудности диагностики осложнений дивертикулярной болезни двенадцатиперстной кишки // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С. 108–111. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).108-111.

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING COMPLICATIONS OF DUODENAL DIVERTICULAR DISEASE

YAROVENKO GALINA V., ORCID ID: 0000-0002-5043-7193; Dr. sc. .med., Associate Professor, Professor at the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: yarovenko_galina@mail.ru

KATORKIN SERGEY E., ORCID ID: 0000-0001-7473-6692, Dr. sc. .med., Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: katorkinse@mail.ru

KOLTSOV ANTON E., ORCID ID: 0009-0008-2487-9239, Student, Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: koltsovantoha@yandex.ru

AKANIN MAKSIM S., ORCID ID: 0009-0002-5508-8575, Student, Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., 443099 Samara, Russia. E-mail: akkanin2@mail.ru

Abstract. Introduction. Duodenal diverticulum is a hernia-like protrusion of the duodenal wall. In terms of prevalence, this disease ranks second among all diverticula of the gastrointestinal tract after colonic diverticula. **Aim.** To substantiate the difficulty of diagnosing duodenal diverticulum perforation, based on a clinical case. **Materials and Methods.** A clinical case dated December 2021 of successful diagnostics and treatment of duodenal diverticulum perforation in female patient A. aged 68 is presented, based on the practice of the surgeons of the Surgery Unit in the Clinic of Hospital Surgery of Samara State Medical University. A set of laboratory investigations was performed, such as clinical blood analysis, biochemical blood analysis, coagulation profile, clinical urine analysis, and blood tests for HIV, viral hepatitis, and syphilis. Instrumental diagnostic methods were used, such as ultrasound (Aloka SSD 1700 (Japan)), CT (Revolution EVO (Russia)) of abdominal organs, review radiography, and Napalkov test. **Results and Discussion.**

Laboratory and instrumental diagnostics, such as ultrasound and survey radiography, and primary laparotomy turned out to be insufficient for correct diagnosis and reasonable treatment. Napalkov test was performed, which revealed the contrast agent flow into retroperitoneum. The patient underwent relaparotomy, during which the duodenal diverticulum perforation by a foreign body (a fragment of a laurel leaf) was found. **Conclusions.** The case presented is an example of timely diagnosis of duodenal diverticulum perforation. The surgeons' experience allowed them to suspect perforation in a short time, which helped avoid serious complications and contributed to the patient's recovery. With timely diagnosis of such a rare and grave complication as duodenal diverticulum perforation, its clinical cure is justified.

Keywords: diverticulum, diverticular disease, duodenum, diverticular perforation, diagnosis, surgical treatment.

For reference: Yarovenko GV, Katorkin SE, Koltsov AE, Akanin MS. Difficulties in diagnosing complications of duodenal diverticular disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(3): 108-111.

DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).108-111.

Введение. Дивертикул двенадцатиперстной кишки – грыжеподобное выпячивание стенки двенадцатиперстной кишки, которое по распространенности занимает второе место среди всех дивертикулов желудочно-кишечного тракта после толстой кишки. Согласно современной литературе, частота данного заболевания выше у лиц старше 75 лет (более 50%) по сравнению с людьми до 40 лет (менее 10%), без полового различия. Большинство дивертикулов двенадцатиперстной кишки (62%–83%) обычно находятся в ее нисходящей части и, в основном, располагаются на вогнутой или внутренней брыжеечной стороне [1]. В России заболеваемость дивертикулярной болезнью колеблется в зависимости от регионов. По данным Национального Медицинского Исследовательского Центра колопроктологии имени А.Н. Рыжих в 2008–2013 годах дивертикулярная болезнь выявлялась в 17,6–22,6%. В экстренных хирургических стационарах Москвы, Санкт–Петербурга и Уфы составляла 3,2–6,1%. Согласно статистическим данным Минздрава России, в 2018 году в нашей стране с диагнозом дивертикулярная болезнь были госпитализированы 27 тысяч пациентов [2–4]. Одним из самых грозных осложнений дивертикулярной болезни двенадцатиперстной кишки является перфорация. Спонтанная перфорация дуоденального дивертикула редка: в мировой литературе описано немногим более 160 случаев. В подавляющем большинстве случаев этот диагноз устанавливался во время хирургического вмешательства или посмертно [5–10].

Цель исследования – верификация трудности диагностики перфорации дивертикула двенадцатиперстной кишки на основании клинического случая.

Материалы и методы. Представлен клинический случай успешной диагностики и лечения перфорации дивертикула двенадцатиперстной кишки из практики врачей хирургического отделения клиники госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России от декабря 2021 года пациентки А., 68 лет. Проведены комплекс лабораторных исследований: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, клинический анализ мочи, анализ крови на ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис. Выполнены инструментальные методы диагностики: УЗИ («Aloka SSD 1700» (Япония)), КТ (Revolution EVO (Россия)) органов брюшной полости, обзорная рентгенография и проба по Напалкову. От пациентки было получено письменное информированное согласие на публикацию.

Результаты и их обсуждение. Пациентка госпитализирована в хирургическое отделение клиники госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с жалобами на боль в верхних отделах живота, общую слабость, эпизодическую рвоту. Из анамнеза известно, что болеет около 4 суток, когда впервые появилась тянущая боль в области правого подреберья и эпигастрии без повышения температуры. Лечилась самостоятельно, так как возникновение данного состояния приняла за обострение хронического холецистита, с которым ранее справлялась диетой и приемом спазмолитиков. Консервативное лечение, предпринятое пациенткой – без эффекта, в течение 4 дней боль усиливалась, повторялись эпизоды рвоты, из-за чего она была экстренно госпитализирована в хирургическое отделение клиники госпитальной хирургии Самарского Государственного Медицинского Университета.

При поступлении состояние средней тяжести, сознание ясное, телосложение нормостеническое, кожный покров бледно–розового цвета. Тип дыхания смешанный, частота дыхательных движений 20 в минуту. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов, шума трения плевры нет. При перкуссии границы сердца без изменений, при аускультации тоны тихие, ритмичные, частота сердечных сокращений 90 ударов в минуту, дефицита пульса нет, артериальное давление 130/90 мм.рт.ст. на обеих руках. Визуально поясничная область без изменений, симптом Пастернацкого отрицательный, мочеиспускание самостоятельное, безболезненное, достаточное. Язык сухой, обложен белым налетом, при осмотре живот вздут, симметричный, участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации напряжен, болезненный в области правого подреберья, эпи- и мезогастрия. Болезненность в точке Кера, симптомы Мюсси-Гиоргиевского, Ортнера-Грекова, Мерфи положительные. Симптом Щеткина-Блюмберга сомнительный в правом подреберье, эпи- и мезогастрии. При аускультации высушивается шум перистальтики средней интенсивности. Газы отходят, стул обычного цвета.

На основании данных лабораторной (лейкоцитоз $12.5 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 25 мм/сек, цвет мочи — янтарная, билирубин общий 25 мкмоль/л, С-реактивный белок (СРБ) 540 мг/л, АСАТ 38 ед/л, АЛАТ 40 ед/л) и инструментальной (ультразвуковое исследование (УЗИ) – признаки желчнокаменной болезни, конкременты желчного пузыря, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы) диагностики

выставлен предварительный диагноз: Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, обострение. Принято решение о проведении экстренного оперативного вмешательства, в ходе которого выявлен инфильтрат забрюшинного пространства в области связки Трейтца. Поджелудочная железа интактна. На стенке терминального отдела двенадцатиперстной кишки определяются нити фибрина. Интраоперационная эзофагогастроуденоскопия: данных за активное поступление газа из области инфильтрированной стенки двенадцатиперстной кишки не выявлено. Взят посев из области инфильтрата. Выполнена санация и дренирование брюшной полости и инфильтрата забрюшинного пространства. Холецистэктомия. Послойное ушивание раны наглухо.

На третьи сутки послеоперационного периода ухудшение состояния, фебрильная лихорадка, слабopоложительный симптом Щёткина-Блюмберга в правом подреберье, эпи- и мезогастрии. Выполнена проба по Напалкову (рис. 1), в результате которой выявлен затек контрастного вещества в забрюшинное пространство.

На основании полученного результата принято решение выполнить релапаротомию. Интраоперационно в брюшной полости до 150 мл серозно-геморрагического выпота, выпот осушен. При ревизии брюшной полости на тонкой кишке на 3 см проксимальнее связки Трейтца обнаружены фибриновые наложения, некроз стенки двенадцатиперстной кишки диаметром до 5 мм. При дальнейшей ее мобилизации выявлен дивертикул с некрозом и перфорацией (рис. 2) стенки фрагментом инородного тела (лаврового листа) (рис. 3).

В забрюшинном пространстве до 40 мл гнойного выпота, выпот эвакуирован, забрюшинное простран-

ство санировано. Учитывая отсутствие распространенного перитонита и только локальных изменений в забрюшинном пространстве, оперирующий хирург имел возможность выполнить резекцию дуодено-еюнального перехода с формированием аппаратного дуодено-еюнального анастомоза. Операция окончена наложением лапаростомы и дренированием брюшной полости и забрюшинного пространства.

Диагноз после операции: Дивертикулез двенадцатиперстной кишки. Некроз и перфорация дивертикула двенадцатиперстной кишки. Флегмона забрюшинного пространства. Местный серозно-геморрагический перитонит.

В раннем послеоперационном периоде состояние пациентки стабильное, средней тяжести. Живот мягкий, участвует в акте дыхания. Умеренно болезненный в области послеоперационной раны. Симптом Щеткина – Блюмберга отрицательный во всех отделах. По дренажам из брюшной полости и забрюшинного пространства скудное (до 100 мл), серозно-геморрагическое отделяемое. Повязки чистые, сухие. В связи со стабильным состоянием и положительной динамикой принято решение произвести ревизию органов брюшной полости с закрытием лапаростомы. Пациентка предъявляет жалобы лишь на умеренные боли в области послеоперационных ран (по визуально-аналоговой шкале боли – 3 балла), слабость, сухость во рту. На девятые послеоперационные сутки – раны чистые, без признаков воспаления и инфильтрации. Швы сняты. Заживление первичным натяжением. Сознание ясное. Положение активное. Живот округлой формы, симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий. Симптомов раздражения брюшины нет. Перистальтика выслушивается. Газы отходят, стул кашицеобразный 2 раза в сутки.



Рис. 1. Проба по Напалкову. На изображении визуализируется поступление контрастного вещества в забрюшинное пространство. Fig. 1. Napalkov test. The image visualizes the contrast agent flow into the retroperitoneum.

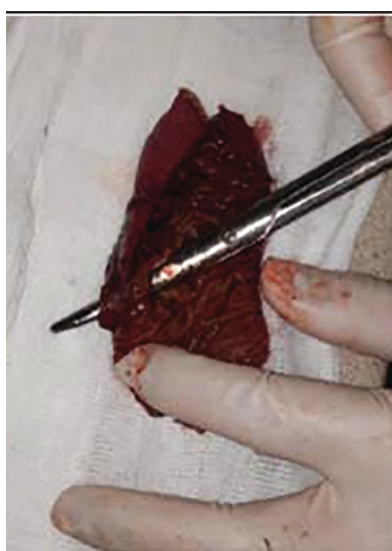


Рис.2. Перфорированная стенка участка двенадцатиперстной кишки. Fig.2. Perforated wall of the duodenum.



Рис. 3. Фрагмент инородного тела (лаврового листа), извлеченный из перфорированного дивертикула. Fig.3. A fragment of a foreign body (laurel leaf) removed from the perforated diverticulum.

В отдаленном послеоперационном периоде (через 2 месяца) пациентка А. жалоб не предъявляет. Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожный покров физиологической окраски. Дыхание везикулярное. Тоны сердца тихие, ритмичные. Частота сердечных сокращений 79 в минуту. Язык чистый, влажный. Живот округлой формы, мягкий, безболезненный во всех отделах, симметрично участвует в акте дыхания. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Газы отходят. Стул регулярный, оформленный, обычного цвета.

Выводы. Приводимый случай демонстрирует своевременную диагностику перфорации дивертикула двенадцатиперстной кишки. Опыт врачей позволил в короткие сроки заподозрить перфорацию, благодаря чему удалось избежать серьезных осложнений и добиться выздоровления пациентки. При своевременной диагностике такого редкого и грозного осложнения, как перфорация дивертикула двенадцатиперстной кишки, клиническое излечение оправдано.

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. Пациент дал согласие на публикацию статьи, основанной на его клиническом случае, с научной целью.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иванов Ю.В., Панченков Д.Н. Лапароскопическая дивертикулэктомия при кровотечении из дивертикула двенадцатиперстной кишки // Эндоскопическая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 2. – С.47–51. [Ivanov YV, Panchenkov DN. Laparoskopicheskaja divertikulektomija pri krvotechenii iz diverticula dvenadcatiperstnoy kishki [Laparoscopic diverticulectomy for bleeding from duodenal diverticulum]. Endoscopicheskaja hirurgija [Endoscopic Surgery]. 2019; 25 (2): 47–51. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/endoskop20192502147
2. Гусев А.В., Говорливых А.Э., Соловьёв А.Ю. Забрюшинная перфорация дивертикула двенадцатиперстной кишки // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2018 – Т. 23, № 2 – С.41–43. [Gusev AV, Govorlivykh AE, Soloviev AY. Zabrushinnaja perforacija diverticula dvenadcatiperstnoy kishki [Retroperitoneal perforation of duodenal diverticulum]. Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii [Bulletin of Ivanovo Medical Academy]. 2018; 23 (2): 41–43. (In Russ.)].
3. Каплунова О.А., Чаплыгина Е.В., Крымшакхалова С.Д., Суханова О.П. Анатомия забрюшинного пространства // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018 – №2. –С.45–49. [Kaplunova OA, Chaplygina EV, Krimshakhalova SD, Sukhanova OP. Anatomija zabr'ushinnogo prostranstva [Anatomy of retroperitoneal space]. Jurnal fundamental'noy medicini i biologii [Journal of Fundamental Medicine and Biology]. 2018; 2: 45–49. (In Russ.)].
4. Хаджибаев Ф.А., Шукуров Б.И., Хошимов М. Юкстапиллярные дивертикулы двенадцатиперстной кишки // Вестник экстренной медицины – 2014 – №3. – С.102–107. [Hajibaev FA, Shukurov BI, Khoshimov M. Jukstapapill'arnije diverticuli dvenadcatiperstnoy kishki [Juxtapapillary diverticula of the duodenum]. Vestnik ekstrennoy medicini [Bulletin of Emergency Medicine]. 2014; 3: 102–107 (In Russ.)].
5. Haboubi D, Thapar A, Bhan C, et al. Perforated duodenal diverticulae: importance for the surgeon and gastroenterologist. BMJ Case Rep. 2014; 2014: bcr2014205859. DOI: 10.1136/bcr-2014-205859
6. Bittle MM, Gunn ML, Gross JA, Rohrmann CA. Imaging of duodenal diverticula and their complications. Curr Probl Diagn Radiol. 2012; 41 (1): 20–29. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2011.07.001
7. Rossetti A, Christian BN, Pascal B, et al. Perforated duodenal diverticulum, a rare complication of a common pathology: A seven-patient case series. World J Gastrointest Surg. 2013; 5 (3): 47–50. DOI: 10.4240/wjgs.v5.i3.47
8. Thorson CM, Paz Ruiz PS, Roeder RA, et al. The perforated duodenal diverticulum. Arch Surg. 2012; 147 (1): 81–88. DOI: 10.1001/archsurg.2011.821
9. Mitrakas P, Synekidou E, Hatzimisios K. Duodenal diverticulum perforation: a case report and review of the literature. Folia Med (Plovdiv). 2022; 64 (5): 849–852. DOI: 10.3897/folmed.64.e66425
10. McKinley WI, Symalla T, Benjamin A. Management of the perforated duodenal diverticulum. Trauma Surg Acute Care Open. 2023; 8 (1): e001087. DOI: 10.1136/tsaco-2023-001087

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 17, выпуск 3, 2024

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Верстка *М.К. Кузиевой*

Формат 60×84¹/₈. Дата выхода 20.06.2024
Усл.печ.л. 13,58. Тираж 300 экз. Заказ 24-3

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 3, 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 20.06.2024
Conventional printer's sheet 13,58. Circulation – 300 copies. Order 24-3

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/scopus/](https://www.elsevier.com/locate/scopus)
[Список российских журналов, индексируемых в Scopus \(скачать в формате xls, обновлён - июнь 2021 г.\)](#)

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ):

Импакт-фактор РИНЦ (двухлетний) = 0,774 (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.