

www.vskmjjournal.org

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 14, выпуск 6 2021



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

Импакт-фактор РИНЦ 2020 = 0,679

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

Журнал индексируется в SCOPUS

УЧРЕДИТЕЛИ

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство ПИ № ФС 77-41624 от 11.08.2010 г.
Перерегистрирован 26.04.2013 г.
Свидетельство ПИ № ФС 77-53842

Языки русский и английский

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

Адрес редакции:

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

Доступен на сайтах:

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

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

Руководитель

Зиганшина Арина Алексеевна,
тел. +7-927-435-34-06,
e-mail: arina.ksmu@gmail.com

Редколлегия журнала

может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2021
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2021

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 14, выпуск 6 2021

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багаевич, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: namirov@mail.ru;
ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664;
Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 15**

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой физиопульмонологии 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) = 24**
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: agalayavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324;
H-index (RSCI) = 37; H-index (SCOPUS) = 14

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

Марио Каззола, почетный профессор в области респираторной медицины в Римском Университете Тор Вергата, Форум Европейского респираторного общества, главный редактор журналов «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» и «COPD – Research and Practice», первый эксперт по бронходилататорам и четвертый – по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (Рим, **Италия**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 43;**
H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 51

Ответственный секретарь

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) = 6

Члены редколлегии

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, **Россия**), e-mail: albicky@nczd.ru;
RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 35**

Амиров Наиль Хабибуллович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (Казань, **Россия**), e-mail: amirovnl@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 11**

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (Казань, **Россия**), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 15**

Малеев Виктор Васильевич, докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (Москва, **Россия**), e-mail: maleev@pcr.ru;
ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684;
H-index (РИНЦ) = 32

- Менделевич Владимир Давыдович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: mend@tbit.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 34; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 9**
- Синопальников Александр Игоревич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 31**
- Созинов Алексей Станиславович**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 11**
- Угрюмов Михаил Вениаминович**, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва, **Россия**), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN РИНЦ: 4570-6612; **H-index (РИНЦ, RSCI) = 26**
- Фассахов Рустем Салахович**, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (Казань, **Россия**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index (RSCI) = 18**
- Хабриев Рамил Усманович**, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (Москва, **Россия**), e-mail: institute@nrph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index (RSCI) = 23**
- Хасанов Рустем Шамильевич**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и палиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (Казань, **Россия**), e-mail: ksma.rf@tatar.ru; **H-index (RSCI) = 16; H-index (SCOPUS) = 15**

Иностранные члены редколлегии

- Адоल्фо Балойра**, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (Понтеведра, **Испания**), e-mail: adolfo.baloiira.villar@sergas.es; **H-index (SCOPUS) = 7**
- Бримкулов Нурлан Нургазиевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (Бишкек, **Кыргызстан**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index (RSCI) = 11; H-index (SCOPUS) = 5**
- Жилберт Массард**, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (Страсбург, **Франция**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index (SCOPUS) = 31**
- Карл-Дитер Хеллер**, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением (Брауншвейг, **Германия**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index (SCOPUS) = 16**
- Маджид Сади́г**, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (Берлингтон, штат Коннектикут, **США**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index (SCOPUS) = 7**
- Мелих Эльчин**, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (Хачеттепе, **Турция**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013
- Назыров Феруз Гафурович**, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, **Узбекистан**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index (RSCI) = 13**
- Тилли Тансей**, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (Лондон, **Великобритания**), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index (SCOPUS) = 14**
- Франтишек Высокочил**, 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) = 16; H-index (SCOPUS) = 3**
- Анисимов Андрей Юрьевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index (RSCI) = 12**
- Анохин Владимир Алексеевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index (RSCI) = 14**
- Жестков Александр Викторович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (Самара, **Россия**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; РИНЦ SPIN-код: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index (RSCI) = 21**
- Жиляев Евгений Валерьевич**, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index (RSCI) = 8**
- Загидуллин Шамиль Зарифович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (Уфа, **Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index (RSCI) = 14**
- Мамедов Мехман Нияз оглы**, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НИИЦ ТПМ МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: mmamedov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index (RSCI) = 36; H-index (SCOPUS) = 5**
- Маянская Светлана Дмитриевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index (RSCI) = 13**
- Миллер Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (Новосибирск, **Россия**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index (RSCI) = 9**
- Сафина Асия Ильдусовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index (RSCI) = 11**
- 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) = 8**
- Соловьев Андрей Горгоньевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (Архангельск, **Россия**), заслуженный работник высшей школы РФ, e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; **H-index = 1; SPIN 2952-0619; H-index (RSCI) = 33; H-index (SCOPUS) = 4; E-library Author ID: 635504**

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

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

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

Impact-factor RSCI 2020 = 0,679

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

The journal is indexed in SCOPUS

CONSTITUTORS

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

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision
of Communication, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor).
Certificate ПИ № ФС 77-41624 of 11.08.2010
Reregistered 26.04.2013
Certificate ПИ № ФС 77-53842

The languages: russian and english

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

Editorial office and publishers address:

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

Contacts:

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

Available on the websites:

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

Marketing department

Contact person –

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

Computer support and web version:

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

International department

Chief
Arina A. Ziganshina
tel. +7-927-435-34-06,
e-mail: arina.ksmu@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, 2021
© Kazan SMU, 2021

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 14, issue 6 2021

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of policlinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 15**

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) = 24**

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) = 37; H-index (SCOPUS) = 14**

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

Mario Cazzola, Prof., MD, FERS, Honorary Professor of Respiratory Medicine at the University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, Editor-in-chief of «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» and «COPD — Research and Practice», ranked as the first expert in bronchodilators and fourth in COPD worldwide by Expertscape (Rome, **Italia**), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 43; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 51**

Responsible Secretary

Daminova Maria A., C.Med.Sci., associate professor of 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) = 6**

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) = 35**

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (Kazan, **Russia**), e-mail: amirovny@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 11**

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (Kazan, **Russia**), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 15**

Maleev Victor V., D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (Moscow, **Russia**), e-mail: maleyev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN PIHL: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (PIHL, RSCI) = 32**

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: mend@tbit.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 34; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 9**

- Sinopalnikov Alexander I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (Moscow, **Russia**), *e-mail: aisyn@ya.ru*; RSCI Author ID: 507953; **H-index** (RSCI) = **31**
- Sozinov Alexey S.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), *e-mail: sozinov63@mail.ru*; RSCI Author ID: 201281; **H-index** (RSCI) = **11**
- Ugrumov Mikhail V.**, D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (Moscow, **Russia**), *e-mail: mugrumov@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN ПИИЛ: 4570-6612; **H-index** (ПИИЛ, RSCI) = **26**
- Fassakhov Rustem S.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), *e-mail: farrus@mail.ru*; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **18**
- Khabriev Ramil U.**, D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (Moscow, **Russia**), *e-mail: institute@nrph.ru*; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **23**
- Khasanov Rustem Sh.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), *e-mail: ksma.rf@tatar.ru*; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **15**

Foreign Members of Editorial Board

- Adolfo Baloira**, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (Pontevedra, **Spain**), *e-mail: adolfo.baloira.villar@sergas.es*; **H-index** (SCOPUS) = **7**
- Brimkulov Nurlan N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (Bishkek, **Kyrgyzstan**), *e-mail: brimkulov@list.ru*; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **11**; **H-index** (SCOPUS) = **5**
- Gilbert Massard**, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (Strasbourg, **France**), *e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr*; **H-index** (SCOPUS) = **31**
- Karl-Dieter Heller**, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (Braunschweig, **Germany**), *e-mail: KD.Heller@hen-bs.de*; **H-index** (SCOPUS) = **16**
- Majid Sadigh**, Prof., University of Vermont (Burlington), Danbury Hospital (Burlington, Connecticut, **USA**), *e-mail: majid.sadigh@yale.edu*; **H-index** (SCOPUS) = **7**
- Melih Elcin**, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics (Hacettepe, **Turkey**), *e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr*; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013
- Nazyrov Feruz G.**, D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (Tashkent, **Uzbekistan**), *e-mail: cs75@mail.ru*; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **13**
- Tilly Tansey**, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (London E1 4NS, **UK**), *e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk*; *e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk*; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**
- František Vyskocil**, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, London, Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (Prague, **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) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **3**
- Anisimov Andrey Yu.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – Branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), *e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **12**
- Anokhin Vladimir A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), *e-mail: anokhin56@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (ПИИЛ) = **14**
- Zhestkov Alexander V.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (Samara, **Russia**), *e-mail: Avzhestkov2015@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600, ПИИЛ SPIN-code: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **21**
- Zhilyayev Evgeniy V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (Moscow, **Russia**), *e-mail: zhilyayev@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **8**
- Zagidullin Shamil Z.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (Ufa, **Russia**), *e-mail: zshamil@inbox.ru*; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **14**
- Mamedov Mehman N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of secondary prevention of chronic noninfectious diseases of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, **Russia**), *e-mail: mmamedov@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **36**; **H-index** (SCOPUS) = **5**
- Mayanskaya Svetlana D.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), *e-mail: smayanskaya@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **13**
- Miller Olga N.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (Novosibirsk, **Russia**), *e-mail: miller.olga@list.ru*; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **9**
- Safina Asiya I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA – Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**), *e-mail: Safina_asia@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **11**
- 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) = **8**
- 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) = **33**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; E-library AuthorID: 635504

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное изучение влияния инсулинозависимого сахарного диабета 2-го типа, отягощенной наследственности и курения на тяжесть ишемической болезни сердца Алекперов Э.З. (Азербайджан, Баку), Мамедраева В.М. (Азербайджан, Баку) 7	7
Особенности психологического статуса у работников локомотивных бригад с артериальной гипертензией Альфуха М.М.М. (Россия, Уфа), Муталова Э.Г. (Россия, Уфа) 15	15
Эффективность реслизумаба в лечении астмы и коморбидного хронического риносинусита с полипами Бойко Н.В. (Россия, Ростов-на-Дону), Стагниева И.В. (Россия, Ростов-на-Дону), Лодочкина О.Е. (Россия, Ростов-на-Дону), Киселев В.В. (Россия, Ростов-на-Дону), Быкова В.В. (Россия, Ростов-на-Дону) 22	22
Механизированная очистка и дезинфекция секционных инструментов с помощью ультразвука как один из этапов совершенствования противоэпидемических мероприятий в бюро судебно-медицинской экспертизы Васильев Д.Е. (Россия, Казань) 28	28
Изменение факторов неспецифической защиты ротовой полости у детей с гингивитом на фоне применения эфирных масел и бентонитовой глины Довбня Ж.А. (Россия, Симферополь), Головская Г.Г. (Россия, Симферополь), Галкина О.П. (Россия, Симферополь), Тер-Погосян Д.А. (Россия, Симферополь), Аблаев К.Д. (Россия, Симферополь), Аблаев К.Д. (Россия, Симферополь) 33	33
Темпы прироста и прогнозирование общей заболеваемости жителей сельских районов Камилов О.А. (Россия, Москва), Камилова Р.Т. (Узбекистан, Ташкент) 38	38
Храп и синдром обструктивного апноэ сна как возможные причины слуховых и тубарных расстройств Мирошниченко Н.А. (Россия, Москва), Пихтилева Н.А. (Россия, Рязань) 46	46
Характеристика состояния миокарда и профибротических факторов при развитии гипертонического сердца Муталова Э.Г. (Россия, Уфа), Альфуха М.М.М. (Россия, Уфа) 51	51
Выбор оптимального варианта эндоскопического лечения пациентов с холедохолитиазом Сайфутдинов И.М. (Россия, Казань), Красильников Д.М. (Россия, Казань), Славин Л.Е. (Россия, Казань), Хайруллин Р.Н. (Россия, Казань), Зимагулов Р.Т. (Россия, Казань), Панасюк М.В. (Россия, Казань) 58	58
Цитокины как биомаркеры эозинофильного воспаления при T ₂ -эндотипе бронхиальной астмы Скороходкина О.В. (Россия, Казань), Хакимова М.Р. (Россия, Казань), Тимербулатова Г.А. (Россия, Казань), Фатхутдинова Л.М. (Россия, Казань) 68	68

Особенности течения посттромбофлебитической болезни у больных с дисплазией соединительной ткани Стяжкина С.Н. (Россия, Ижевск), Киршин А.А. (Россия, Ижевск), Тихомирова Г.И. (Россия, Ижевск), Шарафутдинов М.Р. (Россия, Набережные Челны), Антропова З.А. (Россия, Набережные Челны), Субботин А.В. (Россия, Ижевск), Валеева И.Р. (Россия, Ижевск), Тимирова Р.Р. (Россия, Ижевск) 76	76
Клинико-статистический анализ уровня заболеваемости эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ среди детей и подростков в Республике Татарстан Шулаев А.В. (Россия, Казань), Шайдуллина М.Р. (Россия, Казань), Валеева Ф.В. (Россия, Казань), Хисамиев Р.Ш. (Россия, Казань), Шикалева А.А. (Россия, Казань), Шавалиев Р.Ф. (Россия, Казань) 82	82

ОБЗОРЫ

Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» Амиров Н.Б. (Россия, Казань), Давлетшина Э.И. (Россия, Казань), Васильева А.Г. (Россия, Казань), Фатыхов Р.Г. (Россия, Казань) 94	94
Влияние концентрации железа в организме на состояние микробиоты кишечника (обзор литературы) Балашова Е.А. (Россия, Самара), Кондратенко О.В. (Россия, Самара), Шадрина И.Л. (Россия, Самара), Погодина А.А. (Россия, Самара) 105	105
Актуальный взгляд на первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (обзор современных рекомендаций) Чулков В.С. (Россия, Челябинск), Синеглазова А.В. (Россия, Казань), Конашов В.А. (Россия, Челябинск), Седова А.Д. (Россия, Челябинск), Финк А.Е. (Россия, Челябинск) 113	113

ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА

Хирургическое лечение рецидивного цистного эхинококкоза печени Анисимов А.Ю. (Россия, Казань), Мохаммед А.О. (Россия, Казань), Оспеников И.М. (Россия, Казань), Минабутдинов Р.М. (Россия, Казань) 124	124
--	-----

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- Comparative study of the effect of insulin-dependent diabetes mellitus type 2, heredity and smoking on the severity of coronary heart disease
Alekberov E.Z. (Azerbaijan, Baku),
Mamedzayeva V.M. (Azerbaijan, Baku) 7
- Specifics of psychological status of locomotive crew workers with arterial hypertension
Alfukakha M.M.M. (Russia, Ufa),
Mutalova E.G. (Russia, Ufa) 15
- Efficacy of reslizumab in the treatment of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with polyps
Boiko N.V. (Russia, Rostov-on-Don),
Stagnieva I.V. (Russia, Rostov-on-Don),
Lodochkina O.E. (Russia, Rostov-on-Don),
Kiselev V.V. (Russia, Rostov-on-Don),
Bykova V.V. (Russia, Rostov-on-Don) 22
- Mechanized cleaning and disinfection of sectional instruments using ultrasound as one of the stages of improving anti-epidemic measures in the bureau of forensic medicine
Vasiliev D.E. (Russia, Kazan) 28
- Changes of factors of non-specific protection of the oral cavity in children with gingivitis against the background of the use of essential oils and bentonite clay
Dovbnya Zh.A. (Russia, Simferopol),
Golovskaya G.G. (Russia, Simferopol),
Galkina O.P. (Russia, Simferopol),
Ter-Pogosyan D.A. (Russia, Simferopol),
Ablaev K.D. (Russia, Simferopol),
Ablaev K.D. (Russia, Simferopol) 33
- The rate of increase and prediction of general morbidity in rural areas
Kamilov O.A. (Russia, Moscow),
Kamilova R.T. (Uzbekistan, Tashkent) 38
- Snoring and obstructive sleep apnea syndrome as possible causes of auditory and tubal disorders
Miroshnichenko N.A. (Russia, Moscow),
Pikhtileva N.A. (Russia, Ryazan) 46
- Specifics of the state of myocardium and profibrotic factors in the development of hypertensive heart
Mutalova E.G. (Russia, Ufa),
Alfukakha M.M.M. (Russia, Ufa) 51
- Selection of the optimal endoscopic treatment option for patients with choledocholithiasis
Sayfutdinov I.M. (Russia, Kazan),
Krasilnikov D.M. (Russia, Kazan),
Slavin L.E. (Russia, Kazan),
Khayrullin R.N. (Russia, Kazan),
Zimagulov R.T. (Russia, Kazan),
Panasyuk M.V. (Russia, Kazan) 58
- Cytokines as biomarkers of eosinophilic inflammation in T₂-endotype of bronchial asthma
Skorokhodkina O.V. (Russia, Kazan),
Khakimova M.R. (Russia, Kazan),
Timerbulatova G.A. (Russia, Kazan),
Fatkhutdinova L.M. (Russia, Kazan) 68
- Specifics of the course of postthrombotic disease in patients with connective tissue dysplasia
Styazhkina S.N. (Russia, Izhevsk),
Kirshin A.A. (Russia, Izhevsk),
Tikhomirova G.I. (Russia, Izhevsk),
Sharafutdinov M.R. (Russia, Naberezhnye Chelny),
Antropova Z.A. (Russia, Naberezhnye Chelny),
Subbotin A.V. (Russia, Izhevsk),
Valeeva I.R. (Russia, Izhevsk),
Timirova R.R. (Russia, Izhevsk) 76
- Clinical and statistical analysis of the incidence of endocrine system diseases, eating and metabolic disorders among children and adolescents in the Republic of Tatarstan
Shulaev A.V. (Russia, Kazan),
Shaidullina M.R. (Russia, Kazan),
Valeeva F.V. (Russia, Kazan),
Khislamiev R.Sh. (Russia, Kazan),
Shikaleva A.A. (Russia, Kazan),
Shavaliyev R.F. (Russia, Kazan) 82

REVIEWS

- Postcovid syndrome: multisystem «deficits»
Amirov N.B. (Russia, Kazan),
Davletshina E.I. (Russia, Kazan),
Vasilieva A.G. (Russia, Kazan),
Fatykhov R.G. (Russia, Kazan) 94
- The effects of iron content in the body on gut microbiota (review)
Balashova E.A. (Russia, Samara),
Kondratenko O.V. (Russia, Samara),
Shadrina I.L. (Russia, Samara),
Pogodina A.A. (Russia, Samara) 105
- A current perspective on primary prevention of cardiovascular diseases (review of current guidelines)
Chulkov V.S. (Russia, Chelyabinsk),
Sineglazova A.V. (Russia, Kazan),
Konashov V.A. (Russia, Chelyabinsk),
Sedova A.D. (Russia, Chelyabinsk),
Fink A.E. (Russia, Chelyabinsk) 113

PRACTICAL EXPERIENCE

- Surgical treatment of recurrent cystic liver echinococcosis
Anisimov A.Yu. (Russia, Kazan),
Mokhammed A.O. (Russia, Kazan),
Ospennikov I.M. (Russia, Kazan),
Minabutdinov R.M. (Russia, Kazan) 124

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНСУЛИНОЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА, ОТЯГОЩЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И КУРЕНИЯ НА ТЯЖЕСТЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

АЛЕКПЕРОВ ЭЛЬМАН ЗАУР оглы, ORCID ID: 0000-0003-0565-4153; докт. мед. наук, старший научный сотрудник, руководитель отделения ишемической болезни сердца Азербайджанского НИИ кардиологии им. Д.М. Абдуллаева Объединения ТАБИБ, Азербайджан, AZ1072, Баку, ул. Ф. Хойского, 101а, тел. +994-50-328-24-56, +994-12-561-64-51, e-mail: azelman56@mail.ru

МАМЕДРЗАЕВА ВАФА МАГАМЕДАЛИ кызы, ORCID ID: 0000-0003-1792-2901; младший научный сотрудник отделения реабилитации Азербайджанского НИИ кардиологии им. Д.М. Абдуллаева Объединения ТАБИБ, Азербайджан, AZ1072, Баку, ул. Ф. Хойского, 101а, тел. +994-50-528-65-55, e-mail: vefaturan3@mail.ru

Реферат. Введение. Наличие таких факторов высокого риска, как наследственная отягощенность, курение табака и сахарный диабет значительно ухудшают прогноз у потенциально здоровых лиц за счет увеличения заболеваемости ишемической болезнью сердца. **Цель** – изучить раздельное влияние инсулинозависимого сахарного диабета 2-го типа, отягощенной наследственности и курения на тяжесть и течение ишемической болезни сердца. **Материал и методы.** В исследование было включено 100 больных ишемической болезнью сердца. Больные были разделены по наличию у них следующих факторов высокого риска: отягощенной наследственности, курения табака и инсулинозависимого сахарного диабета 2-го типа. Больные обследовались в начале и через 1 год после лечения. Результаты эхокардиографии и электрокардиографии анализировались в начале наблюдения и через год. Тяжесть поражения коронарных артерий оценивалась с использованием SYNTAX score, анализа протоколов коронарографии. Критериями тяжести ишемической болезни сердца также считалось число Q- и QS-зубцов на электрокардиограмме, увеличение размеров и снижение фракции выброса левого желудочка. Полученные данные обрабатывались с помощью программы IBM Statistics SPSS-26. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Больные сахарным диабетом более подвержены аортокоронарному шунтированию, тогда как у пациентов с отягощенной наследственностью чаще осуществлялась коронарная ангиопластика ($p < 0,05$). Коронарные сосуды поражаются в большей степени у больных сахарным диабетом и у курильщиков табака по сравнению с пациентами с отягощенной наследственностью [(20,4±2,7) балла (21,9±1,39) и (12,9±1,8) балла соответственно]. Тяжелая сердечная недостаточность превалировала среди больных с сопутствующим сахарным диабетом. Через год у всех пациентов наблюдалось уменьшение клинических симптомов стенокардии и сердечной недостаточности. Эффективность медикаментозного лечения стенокардии у пациентов с отягощенной наследственностью была ниже по сравнению с другими группами. **Выводы.** У больных с предшествующим сахарным диабетом развитие ишемической болезни сердца проявляется выраженным поражением миокарда и коронарных сосудов, что повышает риск аортокоронарного шунтирования сердца. Несмотря на это, пациенты с сахарным диабетом хорошо поддаются медикаментозному лечению. Группа курения табака по тяжести поражения сердца и коронарных артерий не уступает группе сахарного диабета и хорошо поддается медикаментозной терапии. Последнее место по тяжести ишемической болезни сердца занимают пациенты с отягощенной наследственностью, хотя более склонны к острому коронарному синдрому.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, курение табака, отягощенная наследственность, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

Для ссылки: Алекперов, Э.З. Сравнительное изучение влияния инсулинозависимого сахарного диабета 2-го типа, отягощенной наследственности и курения на тяжесть ишемической болезни сердца / Э.З. Алекперов, В.М. Мамедрзаева // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.7–14.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6). 7-14.

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS TYPE 2, HEREDITY AND SMOKING ON THE SEVERITY OF CORONARY HEART DISEASE

ALEKBEROV ELMAN Z., ORCID ID: 0000-0003-0565-4153; D. Med. Sci., senior researcher, the Head of the Department of coronary heart disease of Azerbaijan Research Institute of cardiology named after J.M. Abdullayev of TABIB Association, Azerbaijan, AZ1072, Baku, F. Khoyski str., 101a, tel. +994-50-328-24-56, +994-12-561-64-51, e-mail: azelman56@mail.ru

MAMEDRZAYEVA VAFA M., ORCID ID: 0000-0003-1792-2901; junior researcher of the Department rehabilitation of Azerbaijan Research Institute of cardiology named after J.M. Abdullayev of TABIB Association, Azerbaijan, AZ1072, Baku, F. Khoyski str., 101a, tel. +994-50-528-65-55, e-mail: vefaturan3@mail.ru

Abstract. Introduction. The presence of high-risk factors such as hereditary burdening, tobacco smoking, and diabetes mellitus significantly worsen the prognosis in potentially healthy individuals by increasing the incidence of coronary heart disease. **Aim.** To study the separate influence of insulin-dependent diabetes mellitus type 2, heredity and smoking on the severity and course of coronary heart disease. **Material and methods.** One hundred patients with coronary heart disease were enrolled in the study. The patients were divided according to the presence of the following high-risk factors: heredity, tobacco smoking, and insulin-dependent type 2 diabetes mellitus. The patients were examined at the beginning and 1 year after treatment. The results of echocardiography and electrocardiography were analyzed at the beginning of follow-up and one year later. The severity of coronary artery lesions was assessed using SYNTAX score analysis of coronarography protocols. The number of Q and QS waves on electrocardiogram, increased size and decreased left ventricular ejection fraction were also considered as criteria of coronary heart disease severity. The obtained data were processed using IBM Statistics SPSS-26 program. The differences were considered statistically significant at $p < 0,05$. **Results and discussion.** Patients with diabetes mellitus were more susceptible to aortocoronary bypass grafting, whereas coronary angioplasty was performed more frequently in patients with heredity ($p < 0,05$). Coronary vessels were more affected in diabetic patients and in tobacco smokers compared with patients with a burdened heredity [(20,4±2,7) points (21,9±1,39) and (12,9±1,8) points, respectively]. Severe heart failure prevailed among patients with concomitant diabetes mellitus. After one year, all patients had a reduction of clinical symptoms of angina and heart failure. The efficacy of medical treatment of angina in patients with heredity was lower compared to other groups. **Conclusion.** In patients with a history of diabetes mellitus development of coronary heart disease is manifested by severe myocardial and coronary lesions, which increases the risk of coronary artery bypass grafting. Despite this, patients with diabetes mellitus lend themselves well to drug treatment. The tobacco smoking group is not inferior to the diabetes mellitus group by the severity of heart and coronary artery lesions and is well amenable to drug therapy. The last place in the severity of coronary heart disease is occupied by patients with a hereditary burden, although they are more prone to acute coronary syndrome.

Key words: risk factors, coronary heart disease, acute coronary syndrome, diabetes mellitus, tobacco smoking, burdened heredity, myocardial infarction, heart failure.

For reference: Alekperov EZ, Mamedrzayeva VM. Comparative study of the effect of insulin-dependent diabetes mellitus type 2, heredity and smoking on the severity of coronary heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 7-14. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(6).7-14.

Введение. Факторы риска (ФР) играют ведущую роль в увеличении заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий [1, 2], а наличие в семейном анамнезе у любого родственника первой степени родства ишемической болезни сердца (ИБС) эффективно в прогнозировании и других более сложных критериев оценки риска [3]. Семейный анамнез является лучшим показателем отягощенной наследственности (ОН), а дальнейшее уточнение возможно с помощью биохимических тестов и ДНК. Раннее обнаружение ИБС может привести к более раннему вмешательству для генетически предрасположенных людей, хотя данных об эффективности этого подхода в предотвращении клинических событий нет [4]. Н. Yunfeng et al. считают, что у мужчин с высокой ОН заболеваемость ИБС повышена в 2,4 раза по сравнению с мужчинами с низкой ОН. У женщин с высокой ОН ИБС на 80% выше по сравнению с женщинами без ОН [5]. Что же касается курения табака (КТ), то анализ отчетных данных в США за 50 лет показал, что этот ФР сыграл важную роль в преждевременной смерти 20 млн курящих [6]. Особый интерес представляет факт более высокой смертности курильщиков от атипичной ИБС, чем от типичной [7].

По воздействию на организм человека курение отличается некоторой гетерогенностью и слабо ассоциируется с внезапной сердечной смертью и стабильной стенокардией (СТК). В то же время частота инфаркта миокарда (ИМ) и аневризмы брюшной аорты у курящих повышается в 2,3 и 5,2 раза соответственно. Даже спустя десять лет после отказа от курения риски заболеваний периферических артерий, аневризмы брюшной аорты и неожиданной коронарной смерти остаются повышенными [8]. КТ ответственно за большинство случаев ИБС во всех

возрастных группах [9]. Механизмы развития острых сердечно-сосудистых событий (ССС) при курении многообразны и включают активацию процессов воспаления, агрегации тромбоцитов/тромбогенеза, симпатической нервной системы, развитие эндотелиальной дисфункции [10].

В метаанализе L. Guariguata et al. подчеркивается, что сахарный диабет (СД) представляет собой серьезное и увеличивающееся бремя для глобального здравоохранения. Если в 2013 г. СД болели 382 млн человек, то ожидается, что к 2035 г. это число вырастет до 592 млн. Большинство людей с СД живут в странах с низким и средним уровнем доходов, и в течение следующих 22 лет в этих странах будет наблюдаться самый большой рост случаев СД [11, 12]. Существует тесная связь между СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые являются наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с СД. Сердечно-сосудистые ФР, такие как ожирение, гипертония и дислипидемия, часто встречаются у пациентов с СД и повышают риск сердечно-сосудистых событий [13].

Таким образом, наличие факторов высокого риска значительно отягощает прогноз у потенциально здоровых лиц за счет увеличения частоты ИБС. Имеющиеся литературные данные большей частью относятся к многофакторному анализу заболеваемости ИБС, вызванной ОН, КТ и СД. При этом важно изучить роль каждого из вышеуказанных ФР не только в развитии ИБС, но и в оценке как тяжести и течения этого заболевания, так и эффективности проводимой медикаментозной терапии. Все это играет важную роль в прогнозе ИБС.

Цель исследования – изучить раздельное влияние инсулинозависимого сахарного диабета 2-го

типа, отягощенной наследственности и курения на тяжесть и течение ишемической болезни сердца.

Материал и методы. Обследовано 100 пациентов с ИБС [средний возраст составил (58,1±1,1) года] с ангиографически подтвержденным заболеванием коронарных сосудов. 14 (14%) больных составили женщины, которые находились в постменопаузальном периоде. Набор пациентов осуществлялся в Азербайджанском НИИ кардиологии им. Д.М. Абдуллаева. Включение в исследование проводилось методом сплошной выборки в течение 20 мес 2018–2019 гг.

Критерии включения:

1. Информированное согласие на участие в исследовании, подписанное пациентом.

2. Диагноз ИБС, установленный согласно общепринятым критериям диагностики и рекомендациям Европейского общества кардиологов (2019). Основными ЭКГ-показателями ИБС считалось наличие Q- и QS-зубцов или ишемическое смещение сегмента ST и/или ишемическая инверсия зубца T как минимум в двух последовательных отведениях в покое и условиях нагрузочной ЭКГ.

3. Инсулинозависимый сахарный диабет 2-го типа и курение табака, предшествующие ИБС как минимум пять лет.

4. Наличие как минимум одного подтвержденного при коронарографии атеросклероза коронарного сосуда (со стенозом более 50% просвета).

5. Наличие только одного из следующих факторов высокого риска: ОН, КТ и СД. У больных СД допускалось наличие дислипидемии.

Критерии исключения:

1. Наличие онкологических заболеваний, сопутствующих хронических заболеваний в стадии обострения, психических заболеваний.

2. Смерть больного или отказ от дальнейшего наблюдения после первого этапа.

У всех больных были собраны анамнестические данные, были проведены биохимические анализы крови, липидный профиль, ЭКГ в 12 общепринятых отведениях в покое и в условиях тредмил-теста. Была выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) по стандартной методике. Тяжесть поражения коронарных сосудов оценивалась по результатам SYNTAX score, анализа коронарографии, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2018) (<http://www.syntaxscore.com>). В анализ включались коронарографии не более

двухлетней давности. Все полученные данные были разделены по количественным и качественным критериям. К количественным критериям относились конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), рассчитанная по методике Симпсона, и размер левого предсердия (ЛП). Кроме того, изучались электрокардиографические (ЭКГ) показатели глубины перенесенного в прошлом ИМ: суммарное количество патологических Q- и QS-зубцов на ЭКГ, коэффициенты QS/N и Q/N как средние показатели числа Q- или QS-зубцов на одного больного.

К качественным параметрам относились функциональный класс (ФК) стабильной стенокардии по Канадской классификации, ФК сердечной недостаточности (СН) по NYHA (New-York Heart Association) и динамика сегмента ST и зубца T на ЭКГ после лечения. Последняя оценивалась как положительная или отрицательная. К критериям положительной динамики ЭКГ после лечения относились уменьшение или возвращение ишемически смещенного сегмента ST к изолинии в покое и на сопоставимых уровнях физической нагрузочной пробы, уменьшение или появление положительных зубцов T. Критерии отрицательной динамики ЭКГ включали подъем или снижение сегмента ST от изолинии, появление положительных или отрицательных коронарных зубцов T и увеличение амплитуды отрицательных зубцов T. Во избежание ошибок данные ЭКГ покоя сопоставлялись с показателями нагрузочной ЭКГ в начале и в конце наблюдения.

Распределение больных ИБС по факторам риска, количеству, полу и возрасту представлено в *табл. 1*.

Как видно из *табл. 1*, межгрупповых различий в возрасте пациентов не было ($p>0,05$). В группе КТ женщин было меньше, чем в группе СД. Это объясняется редкой встречаемостью курения среди женщин по сравнению с мужчинами. Все больные были разделены на три группы: ОН – 25 пациентов (20 мужчин и 5 женщин), КТ – 44 больных (43 мужчины и 1 женщина) и СД – 31 больной (23 мужчины и 8 женщин). У больных групп СД и КТ факторы риска опережали первичную манифестацию ИБС как минимум на 5 лет. Группа с отягощенной наследственностью включала больных, у которых родственники по первой линии перенесли ССС (мужчины <55 лет, женщины <60 лет); группу курения

Таблица 1

Распределение больных ИБС по факторам риска, количеству, полу и возрасту

Table 1

Distribution of CHD patients by risk factors, number, gender and age

Показатель	Факторы риска					
	ОН		КТ		СД	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Количество больных	25	25	44	44	31	31
Мужчины	20	80	43	97,7	23	74,2
Женщины	5	20	1	2,3*	8	25,8
Возраст, лет	55,5±3,2		59,2±2,3		65,5±3,0	

Примечание: * достоверные различия между группами КТ и СД ($p<0,05$).

табака составили больные, выкуривающие более 10 сигарет в день; в группу с сахарным диабетом вошли больные с инсулинозависимой фазой СД 2-го типа. Возраст больных в группе ОН колебался в пределах 36–66 лет [средний возраст – (55,0±3,2) года], в группе КТ – 42–79 лет [средний возраст – (59,2±2,3) года], а в группе СД – 53–80 лет [средний возраст – (65,5±3,0) года].

Межгрупповых различий в возрасте пациентов не было ($p>0,05$).

В течение 1 года все пациенты находились под наблюдением и на базисной терапии. Лечение проводилось в соответствии с международными рекомендациями по лечению ИБС. Контроль лечения осуществлялся через каждые 6 мес. Через 1 год лечения больные проходили повторное обследование с включением всех вышеуказанных методик, за исключением коронарографии. Проводилась также оценка динамики ФК СН и ФК стабильной стенокардии. Результаты ранее проведенной коронарографии оценивались согласно SYNTAX score, анализу и разделялись по тяжести поражения венечных сосудов следующим образом: меньше 22 баллов – легкая степень, 23–32 балла – средняя степень, более 32 баллов – тяжелая степень поражения. Полученные данные обрабатывались с помощью программы IBM Statistics SPSS-26. Использовались параметрические (t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера) и непараметрические методы с включением вариационного анализа для связанных и несвязанных выборок (U-критерий Вилькоксона–Манна–Уитни). Для сравнения качественных различий использовался дискриминатный анализ (χ^2 -критерий Пирсона) с поправкой Йетса. Достоверными считались различия при значении $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. У 61 (61%) больного был диагностирован перенесенный ИМ, из них у 30 (49,2%) – с Q-зубцом и у 31 (50,8%) – без Q-зубца на ЭКГ. 54 (54%) пациента страдали стабильной стенокардией, из них 7 (13,0%) больных страдали нестабильной стенокардией, 47 (87,0%) больных – стабильной стенокардией [(I ФК – 13 (27,7%) больных, II ФК – 17 (36,2%) больных, III ФК – 12 (25,5%) больных, IV ФК – 5 (10,6%) больных]. У 51 (51%)

больного были признаки СН с ФВ<50%. В группах КТ и СД частота перенесенного ИМ была практически одинаковой (67,5 и 67,7% соответственно; $p_{\chi^2}=0,157$), что оказалось несколько выше по сравнению с группой ОН ($p>0,05$). Также не было значимых различий в частоте встречаемости ЭКГ-параметров перенесенного ИМ. Однако число больных с тяжелым поражением коронарных сосудов превалировало в группе СД по сравнению с группой ОН (35,4 и 8,0% соответственно; $p_{\chi^2}<0,05$).

Ретроспективный анализ протоколов коронарографии с изучением частоты ранее проведенных реваскуляризации и тяжести коронарного атеросклероза у больных ИБС с ОН, КТ и СД отражен в табл. 2.

Результаты проведенного анализа показали, что у 17 (54,8%) больных СД ранее была выполнена реваскуляризация миокарда, из них: аортокоронарное шунтирование (АКШ) – у 11 (64,7%), стентирование – у 6 (35,3%). В группе КТ реваскуляризации подверглись 6 (13,6%) пациентов, из них АКШ – 3 (50%), стентированию – 3 (50%) больных. В группе ОН 13 (52,0%) пациентам была выполнена реваскуляризация сердца, из них АКШ – 3 (23,1%), стентирование – 10 (76,9%) больным. Частота реваскуляризации в группах СД и ОН была выше, чем в группе КТ. АКШ чаще подвергались больные СД по сравнению с больными группы ОН ($p_{\chi^2}=0,024$). Больные с ОН чаще нуждались в стентировании коронарных сосудов по сравнению с больными СД. Число стенозированных коронарных артерий превалировало в группах КТ и СД (2,31±0,20, 2,75±0,25 и 1,50±0,19 соответственно; $p_f = 0,016$; $p_f = 0,019$). Тяжесть коронарного атеросклероза в группе с СД была более выраженной по сравнению с группой ОН [(20,4±2,7) балла, (21,9±1,39) балла, (12,9±1,8) балла; $p_f=0,0408$; $p_f=0,0451$ соответственно]. Также статистически значимым было различие между количеством локальных поражений коронарных сосудов между группой СД и ОН (5,00±0,71 и 2,29±0,52; $p_f = 0,012$; $p_U = 0,021$ соответственно).

За время наблюдения 4 (12,9%) больным группы СД было рекомендовано АКШ.

Таблица 2

Частота ранее проведенных реваскуляризации и тяжесть коронарного атеросклероза у больных ИБС с ОН, КТ и СД

Table 2

Frequency of previous revascularizations and severity of coronary atherosclerosis in CHD patients with burdened heredity, tobacco smoking, and DM

Показатели тяжести коронарного атеросклероза	Факторы риска					
	ОН (n=25)		КТ (n=44)		СД (n=31)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Реваскуляризация	13	52,0	6*	13,6	17	54,8 [§]
АКШ	3	23,1	3	50	11	64,7 [†]
Стентирование	10	76,9	3	50	6	35,3 [†]
Число пораженных коронарных сосудов, ед.	1,50±0,19		2,31±0,20*		2,75±0,25 [†]	
Тяжесть коронарного атеросклероза, баллы	12,9±1,8		20,4±2,7*		21,9±1,39 [†]	
Число локальных поражений каждого сосуда	2,29±0,52		3,48±0,52		5,00±0,71 [†]	

Примечание: * достоверные различия между группами КТ и ОН; [†] между группами СД и ОН; [§] между СД и КТ ($p<0,05$).

У 8 (18,2%) больных группы КТ и у 6 (24,0%) больных группы ОН появилась необходимость в реваскуляризации коронарных сосудов. У 3 (6,8%) больных группы КТ и у 4 (16,0%) больных группы ОН стентирование было осуществлено в условиях острого коронарного синдрома (ОКС). Анализ ЭКГ-данных показал, что в конце наблюдения у 15 (60%) больных группы ОН динамики ЭКГ не было, у 8 (32%) больных наблюдалась положительная, а у 2 (%) больных – отрицательная динамика. В группе КТ эти цифры составили 22 (50%), 17 (38%) и 5 (11,4%) больных соответственно. В группе СД у 23 (74,2%) больных динамики не наблюдалось, у 7 (22,6%) больных – была положительной и у 1 (3,2%) – отрицательной. Сравнение не выявило межгрупповых различий в динамике ЭКГ в ответ на длительное лечение ($p_{\chi^2} > 0,05$). Изучение частоты встречаемости систолической дисфункции ЛЖ (ФВ < 50%) выявило, что она чаще имела место у больных СД, чем у больных КТ и ОН (61,3, 32,6 и 20% соответственно; $p_{\chi^2} < 0,05$; $p_f < 0,05$). В табл. 3 представлены ЭхоКГ-показатели функции ЛЖ у больных в начале и в конце наблюдения.

Исходные размеры ЛП в группе КТ были несколько больше, а ФВ меньше, чем в группе ОН ($p_f > 0,05$; $p_f > 0,05$). Размеры ЛЖ были больше, а ФВ ниже у больных СД, чем у больных группы ОН и КТ. ЛП у больных СД также было больше, чем в двух других группах, однако это различие не имело статистической значимости ($p_f > 0,05$). Через год только у пациентов с ОН наблюдалось достоверное увеличение КДР и КСР ЛЖ ($p_u < 0,05$; $p_u < 0,05$), тогда как снижение ФВ отмечалось во всех трех группах больных. В группе ОН ФВ снизилась на 15,0%, в группе КТ – на 14,5%, а в группе СД – на 18,5%. К концу наблюдения у больных СД снижение ФВ было более выраженным по сравнению с группами ОН и КТ ($p_f = 0,038$; $p_f = 0,048$ соответственно). У всех больных размеры ЛП в течение 1 года наблюдения оставались без значимых изменений. За время наблюдения 4 (12,9%) больным группы СД было рекомендовано АКШ, у 8 (18,2%) больных группы КТ и у 6 (24,0%) больных группы ОН появилась необходимость в ангиопластике коронарных сосудов. У 3 (6,8%) больных группы КТ и у 4 (16,0%) больных

группы ОН было осуществлено стентирование коронарных сосудов в условиях ОКС (табл. 4).

В табл. 4 представлена частота встречаемости разных ФК стабильной стенокардии в изучаемых группах больных в начале и в конце наблюдения. Было выявлено, что у 64,4% больных СД симптомов стабильной стенокардии не было, что достоверно отличалось от группы КТ ($p_{\chi^2} = 0,017$). Стабильная стенокардия I ФК и III ФК с одинаковой частотой встречалась во всех группах больных. Все 7 больных с нестабильной стенокардией, вошедшие в данное исследование, относились к курящим больным, и этот факт при сравнении с группами СД и ОН оказался не случайным ($p_{\chi^2} = 0,019$; $p_{\chi^2} = 0,034$ соответственно). В конце наблюдения во всех группах отмечалось улучшение клинического состояния, проявляющееся значительным снижением количества пациентов с нестабильной стенокардией. Эффективность лечения в течение этого периода была наибольшей у больных группы КТ и СД ($p_{\chi^2} < 0,001$; $p_{\chi^2} = 0,032$ соответственно). Также надо отметить, что достоверное улучшение наблюдалось также у больных группы ОН и КТ II ФК ($p_{\chi^2} = 0,034$; $p_{\chi^2} < 0,043$ соответственно) и III ФК ($p_{\chi^2} = 0,038$; $p_{\chi^2} < 0,049$ соответственно). В конце наблюдения ни в одной из изучаемых групп не было больных с IV ФК нестабильной стенокардии. Была изучена динамика ФК сердечной недостаточности (СН) в группах ОН, КТ и СД до и после наблюдения (табл. 5).

В группе СД больных с III–IV ФК СН было больше, чем больных с I–II ФК СН (67,7 и 32,3% соответственно; $p_{\chi^2} = 0,006$), причем больные с III–IV ФК СН чаще выявлялись в группе СД по сравнению с группой ОН (67,7 и 40,0% соответственно; $p_{\chi^2} = 0,038$). Через год во всех трех группах наблюдалось значительное уменьшение количества пациентов с III–IV ФК СН: у больных с ОН этот показатель снизился с 40,0 до 20,0% ($p_{\chi^2} < 0,001$), у больных группы КТ – с 45,5 до 13,6% ($p_{\chi^2} = 0,002$), у больных с СД – с 67,7 до 22,6% ($p_{\chi^2} < 0,001$). Несмотря на более выраженную положительную динамику СН на проводимую терапию в группе СД, по сравнению с группами ОН и КТ, у больных СД процентное количество пациентов с III–IV ФК СН к концу наблюдения оставалось несколько большим, чем в двух других группах ($p > 0,05$).

Таблица 3

ЭхоКГ-показатели функции ЛЖ у больных в начале и в конце наблюдения

Table 3

EchoCG parameters of LV function in patients at the beginning and at the end of follow-up

Временные точки	ЭхоКГ-показатели	Группы больных		
		ОН (n=25)	КТ (n=44)	СД (n=31)
В начале	КДР, см	5,29±0,12	5,51±0,11	5,92±0,21 [†]
	КСР, см	3,8±0,16	4,15±0,21	4,7±0,19 [§]
	ЛП, см	3,75±0,15	3,93±0,10	4,14±0,15
	ФВ, %	51,2±2,47	48,3±1,71	40,6±2,87 [§]
Через 1 год	КДР, см	5,80±0,16 +9,6% [^]	5,83±0,14 +5,8%	6,12±0,20 +3,4%
	КСР, см	4,30±0,17 +13,6% [^]	4,28±0,16 +3,1%	5,11±0,21 [§] +8,7%
	ЛП, см	3,45±0,16-8,0%	4,13±0,12* +5,0%	4,23±0,14 [†] +2,2%
	ФВ, %	43,5±2,15–15,0% [^]	41,3±1,56*–14,5%	33,1±2,84 [§] –18,5% [^]

Примечание: *достоверные различия между группами КТ и ОН; [†] между группами СД и ОН; [§] между СД и КТ; [^] достоверные различия между показателями в начале и через 1 год наблюдения ($p < 0,05$).

Частота встречаемости разных ФК стабильной и нестабильной стенокардии у больных группы ОН, КТ и СД в начале и в конце наблюдения

Frequency of different FCs of angina and unstable angina in patients with burdened heredity, tobacco smoking, and DM groups at the beginning and at the end of follow-up

Временные точки	ФК СТК	Группы больных					
		ОН (n=25)		КТ (n=44)		СД (n=31)	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
В начале	Нет	10	40	16	36,4	20	64,4 [§]
	I ФК	3	12,0	8	18,2	2	6,5
	II ФК	8	32,0	4	9,1*	5	16,1
	III ФК	4	16,0	6	13,6	2	6,5
	IV ФК	0		3	6,8	2	6,5
	Нестабильная стенокардия	0		7	15,9*	0	0 [§]
Через 1 год	Нет	15	60	35	79,5 [^] p _{х²} <0,001	26	83,9 [§]
	I ФК	8	32	7	15,9	3	9,7 [†]
	II ФК	2	8,0 [^]	1	2,3 [^]	2	6,4
	III ФК	0	0 [^]	1	2,3 [^]	0	
	IV ФК	0		0		0	
	Нестабильная стенокардия	0		0		0	

Примечание: *достоверные различия между группами КТ и ОН; [†]между группами СД и ОН; [§]между СД и КТ; [^]достоверные различия между показателями в начале и через 1 год наблюдения (p<0,05).

Динамика ФК СН в группах ОН, КТ и СД в начале и в конце наблюдения

Dynamics of angina pectoris FC in burdened heredity, tobacco smoking, and DM groups at the beginning and at the end of observation

Временные точки	ФК СН	Группы больных					
		ОН (n=25)		КТ (n=44)		СД (n=31)	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
В начале	I–II ФК	15	60,0	24	54,5	10	32,3% [†]
	III–IV ФК	10	40,0	20	45,5	21	67,7% ^{†*}
Через 1 год	I–II ФК	20	80,0	38	86,4 [^]	24	77,4% [^]
	III–IV ФК	5 [*]	20	6	13,6 ^{^*}	7 [*]	22,6% [^]

Примечание: [†]достоверные различия между группами СД и ОН; [^]между сопоставимыми показателями в начале и в конце наблюдения; ^{*}внутригрупповые различия показателей до и в конце наблюдения (p<0,05).

В ходе проведенного исследования выяснилось, что в группе КТ и СД тяжесть атеросклеротических изменений коронарных сосудов была более значимой, чем в группе с ОН. Анализ анамнестических данных показал, что больные с СД и ОН более склонны к реваскуляризации сердца, причем у больных с ОН предпочтение чаще отдавалось стентированию коронарных сосудов, чем АКШ (p<0,05). У больных СД и КТ оба метода реваскуляризации миокарда встречались в одинаковой степени. Такое различие было обусловлено меньшим поражением коронарных сосудов в группе с ОН и большей склонностью к ОКС со стентированием коронарных сосудов.

Эти данные согласуются с результатами компьютерной коронарной ангиографии, выполненной М.К. Christiansen et al., которые считают, что у больных с ОН имеется полиморфизм атеросклеротических бляшек коронарных сосудов, хотя нет четкой связи между осложнениями атеросклеротической бляшки и тяжестью стеноза, составом бляшек и их локализацией [14]. Показания к реваскуляризации у больных группы СД и КТ чаще носили плановый

характер и были направлены на снижение ишемической дисфункции левого желудочка.

Все 7 (15,9%) больных с нестабильной стенокардией, вошедшие в данное исследование, были курящими, что отличало их от пациентов группы СД и ОН. Даже после отказа от курения 18,2% больных группы КТ подверглись коронарной ангиопластике, причем у трети из них данная процедура осуществлялась в условиях ОКС. В группе СД пациентов с III–IV ФК СН было более, чем в 2 раза больше, чем больных с I–II ФК СН (p_{х²}=0,006), причем больные с высоким ФК СН чаще выявлялись в группе СД, чем в группе с ОН (p_{х²}=0,038). У большинства больных СД ангинозных приступов не наблюдалось. Ряд авторов утверждают, что при СД 2-го типа глюкозотоксичность и липотоксичность способствуют дисфункции миокарда, нарушается вегетативная иннервация, что приводит к развитию специфического поражения миокарда – так называемой диабетической кардиомиопатии. Диабет способствует прогрессированию атеросклероза и ишемии миокарда, на фоне которого нарастает тяжесть сердечно-сосудистой

патологии [15]. В связи с этим представляет интерес тот факт, что эффективность лечения СТК в течение 1-го года была выше в группе КТ и СД и менее выражена у больных с ОН. Возможно, в нашем исследовании это вызвано диабетической нейропатией и трансформацией клинических проявлений СТК в симптомы СН. Считается, что курение в 2 раза увеличивает риск практически всех ССЗ, включая ОИМ, цереброваскулярные заболевания и СН [16]. Отказ от курения может снизить расчетный риск ССЗ почти до того же уровня, что и для людей, которые никогда не курили, а прекращение курения было и остается наиболее эффективной мерой как в предотвращении, так и в лечении ССЗ [17, 18].

Что же касается СД, то соответствующая терапия способствует уменьшению клинических проявлений ССЗ и снижает смертность от сердечно-сосудистых событий [19]. Мы предполагаем, что коррекция СД и отказ от курения в группах КТ и СД оказали дополнительное лечебное воздействие.

В связи с неизбежностью ремоделирования сердца через год у всех больных наблюдалось снижение ФВ, более значимое в группе СД и ОН, причем ФВ в группе СД была ниже, чем в группе с ОН и КТ. Несмотря на это во всех трех группах наблюдалось значительное уменьшение количества пациентов с III–IV ФК СН. Если за период наблюдения необходимость в АКШ чаще возникала у больных СД, то в коронарной ангиопластике чаще нуждались больные группы КТ и ОН ($p_{\chi^2}=0,015$; $p_{\chi^2}=0,062$ соответственно). У 6,8% больных группы КТ и 16,0% больных группы с ОН стентирование было осуществлено в условиях ОКС. Отсутствие достоверности в различиях некоторых показателей объясняется небольшим числом больных в каждой группе, обусловленной строгим отбором пациентов только с конкретным изучаемым фактором риска. Увеличение числа больных в каждой группе и более продолжительное наблюдение за ними в будущем могло бы представить нам еще более убедительные данные по сравнительному анализу состояния сердца и коронарных сосудов в изучаемых группах.

Выводы. У больных с предшествующим СД развитие ИБС проявляется выраженным поражением миокарда и коронарных сосудов, что повышает риск аортокоронарного шунтирования сердца. Несмотря на это пациенты с СД хорошо поддаются медикаментозному лечению. Группа КТ по тяжести поражения сердца и коронарных артерий уступает СД и хорошо поддается медикаментозной терапии. Последнее место по тяжести ИБС занимают пациенты с ОН. При отсутствии распространенного поражения коронарных сосудов пациенты с ОН хуже поддаются медикаментозному лечению СТК, более склонны к ОКС и чаще подвергаются стентированию коронарных сосудов, чем больные СД и КТ.

Прозрачность исследования. Спонсорская поддержка для проведения исследования не предоставлялась. Авторы статьи несут ответственность за предоставление итогового варианта рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Разработка плана и дизайна исследования

проводилась всеми авторами, внесшими равнозначный вклад в написание рукописи. Окончательный вариант рукописи одобрен всеми авторами. Гонорар за проведение исследования и написание рукописи авторам не выплачивался.

ЛИТЕРАТУРА

1. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study) / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364 (9438). – P. 937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. Role of cigarette smoking and gender in acute coronary syndrome events / M. Howe, A. Leidal, D. Montgomery [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2011. – Vol. 108 (10). – P.1382–1386. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.059.
3. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / J. Patel, M. Al Rifai, M.T. Scheuner [et al.] // *Clinical Trial Mayo Clin. Proc.* – 2018. – Vol. 93 (9). – P.1213–1223. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.01.014. Epub 2018 Mar 16.
4. *Scheuner, M.T.* Genetic predisposition to coronary artery disease / M.T. Scheuner // *Current Opinion in Cardiology*. – 2001. – Vol. 16 (4). – P.251–260.
5. *Yunfeng, H.* Sexual Differences in Genetic Predisposition of Coronary Artery Disease / H. Yunfeng, H. Qin, M. Gwinn // *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. – 2021. – Vol. 14. – P.e003147. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003147.
6. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General, 2014. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA. – URL: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>. Checked by 30.11.2017.
7. The relationship of age, blood pressure, serum cholesterol and smoking habits with the risk of typical and atypical coronary heart disease death in the European cohorts of the Seven Countries Study / A. Menotti, M. Lanti, S. Nedeljkovic [et al.] // *Int. J. Cardiol*. – 2006. – Vol. 106 (2). – P.157–163. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.12.092.
8. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1 937 360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction / R.M. Pujades, J. George, A.D. Shah [et al.] // *Int. J. Epidemiol*. – 2015. – Vol. 44 (1). – P.129–141. DOI: 10.1093/ije/dyu218.
9. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults / J.S. Tolstrup, U.A. Hvidtfeldt, E.M. Flachs [et al.] // *Am. J. Public Health*. – 2014. – Vol. 104 (1). – P.96–102. DOI: 10.2105/AJPH.2012.301091.
10. *Benowitz, N.L.* Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use / N.L. Benowitz, A.D. Burbank // *Trends Cardiovasc. Med*. – 2016. – Vol. 26 (6). – P.515–523. DOI:10.1016/j.tcm.2016.03.001.
11. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 / L.Guariguata, D.R. Whiting, I. Hambleton [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 103 (2). – P.137–149. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002. Epub 2013 Dec 1.
12. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P.1513–1530.
13. *Benjamin, M.L.* Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recom-

- mendations and future research / M.L. Benjamin, M. Thomas // *World J. Diabetes.* – 2015. – Vol. 6 (13). – P.1246–1258. DOI: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
14. Genetic Risk of Coronary Artery Disease, Features of Atherosclerosis, and Coronary Plaque Burden / M.K. Christiansen, L. Nissen, S. Winther [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2020. – Vol. 9. – P.e014795. DOI.org/10.1161/JAHA.119.014795.
 15. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца // И.Н. Ворожцова, О.В. Будникова, С.А. Афанасьев, Д.С. Кондратьева // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* – 2018. – Т. 33, № 1. – С.14–20. DOI.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20.
 16. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study / E. Banks, G. Joshy, J. Rosemary [et al.] // *BMC Med.* – 2019. – Vol. 17 (1). – P.128. DOI: 10.1186/s12916-019-1351-4.
 17. Cardiovascular disease risk factors in relation to smoking behaviour and history: a population-based cohort study / J. Keto, H. Ventola, J. Jokelainen [et al.] // *Open heart.* – 2016. – Vol. 3 (2). – P.e000358. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000358.
 18. *Messner, B.* Smoking and Cardiovascular Disease Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis / B. Messner, D. Bernhard // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34 (3). – P.509–515. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.300156.
 19. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives / E. Standl, K. Khunti, T.B. Hansen [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 26 (2), suppl 1. – P.7–14. DOI.org/10.1177/2047487319881021.

REFERENCES

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study). *Lancet.* 2004; 364 (9438): 937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. Howe M, Leidal A, Montgomery D, Jackson E. Role of cigarette smoking and gender in acute coronary syndrome events. *Am J Cardiol.* 2011; 108 (10): 1382–1386. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.059. 3
3. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, et al. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clinical Trial Mayo Clin Proc.* 2018; 93 (9): 1213–1223. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.01.014. Epub 2018 Mar 16.
4. Scheuner MT, Maren T. Genetic predisposition to coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology.* 2001; 16 (4): 251–260.
5. Huang Y, Hui Q, Gwinn M, et al. Sexual differences in Genetic Predisposition of Coronary Artery Disease. *Circulation: Genomic and Precision Medicine.* 2021; 14: e003147. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003147
6. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. 2014. Available at: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>.
7. Menotti A, Lanti M, Nedeljkovic S, et al. The relationship of age, blood pressure, serum cholesterol and smoking habits with the risk of typical and atypical coronary heart disease death in the European cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Cardiol.* 2006; 106 (2): 157–163. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.12.092.
8. Pujades-Rodriguez M, George J, Shah AD, et al. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1 937 360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. *International Journal of Epidemiology.* 2015; 44 (1): 129–141. DOI: 10.1093/ije/dyu218.
9. Tolstrup JS, Hvidtfeldt UA, Flachs EM, et al. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Am J Public Health.* 2014; 104 (1): 96–102. DOI: 10.2105/AJPH.2012.301091.
10. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med.* 2016; 26 (6): 515–523. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.03.001.
11. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103 (2): 137–149. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
12. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet.* 2016; 387: 1513–1530.
13. Benjamin ML, Thomas M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015; 6 (13): 1246–1258. DOI: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
14. Christiansen MK, Nissen L, Winther S, et al. Genetic Risk of Coronary Artery Disease, Features of Atherosclerosis, and Coronary Plaque Burden. *Journal of the American Heart Association.* 2020; 9: e014795. DOI: 10.1161/JAHA.119.014795
15. Vorozhtsova IN, Budnikova OV, Afanasjev SA, Kondratjeva DS. Vlijaniye saharnogo diabeta 2-tipa na miokard patsijentov s ishemicheskoj boleznju serdtsa [The effect of type 2 diabetes mellitus on the myocardium of patients with coronary heart disease]. *Sibirskij zhurnal klinicheskoi eksperimentalnoj mediciny [Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine].* 2018; 33 (1): 14–20. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20
16. Banks E, Joshy G, Rosemary J, et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Medicine.* 2019; 17: 128.
17. Keto J, Ventola H, Jokelainen J, Linden K. Cardiovascular disease risk factors in relation to smoking behaviour and history: a population-based cohort study. *Open Heart.* 2016; 3: e000358. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000358
18. Messner B, Bernhard D. Smoking and Cardiovascular Disease Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34 (3): 509–515. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.300156.
19. Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2019; 26, 2 (1): 7–14. DOI: 10.1177/2047487319881021.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

АЛЬФУКАХА МАХМУД МОХАММАД МАХМУД, очный аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3
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, e-mail: emutalova@mail.ru

Реферат. Введение. Артериальная гипертония является одной из важнейших проблем современной кардиологии. В последнее время особое внимание уделяется проблеме ранней диагностики и профилактики лечения артериальной гипертонии у работников, условия труда которых связаны со стресс-индуцирующим фактором, вызывающим психоэмоциональное напряжение. **Цель** – оценка психологического статуса у работников локомотивных бригад с артериальной гипертонией. **Материал и методы.** Обследовано 152 мужчины, работающих в локомотивных бригадах [средний возраст – (43,2±5,1) года], в том числе 88 пациентов с повышенным артериальным давлением (основная группа) и 64 человека, имевших нормальное артериальное давление (группа сравнения). Проведено антропометрическое исследование с оценкой таких показателей, как окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см), рассчитывалось соотношение ОТ/ОБ, определение показателей липидограммы, концентрации инсулина крови, иммунореактивного инсулина, мочевой кислоты, расчет индекса инсулинрезистентности НОМА-IR. Для оценки психоэмоционального статуса использовались шкала Спилберга–Ханина, шкала психологического стресса PSM 25, тест «Внутренняя минута», шкала психологического стресса Ридера, опросник DS-14 для определения типа личности D, для имитации острого ментального стресса использовали психоментальную пробу с чтением вслух незнакомого текста. Выполнена обработка полученных данных с помощью стандартных статистических методов с использованием программы Statistica 10, Microsoft Excel 2010. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Выявлены изменения показателей психологического статуса, свидетельствующие о снижении стрессоустойчивости и развитии стрессореактивности. Среди пациентов с артериальной гипертонией достоверно большая доля лиц с высоким уровнем личностной тревожности, с более высоким уровнем стресса по сравнению с группой лиц без артериальной гипертонии. **Выводы.** Больные артериальной гипертонией, работающие в локомотивных бригадах, характеризуются наличием нарушений психологического статуса, которые проявляются высоким уровнем личностной тревожности, стресса, развитием «дистрессорного» типа личности D, снижением стрессоустойчивости. Степень психологических нарушений коррелирует с повышением уровня артериального давления, возрастом, длительностью действия стрессовых факторов.

Ключевые слова: психологический статус, артериальная гипертония.

Для ссылки: Альфукаха, М.М.М. Особенности психологического статуса у работников локомотивных бригад с артериальной гипертонией / М.М.М. Альфукаха, Э.Г. Муталова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.15–21. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).15-21.

SPECIFICS OF PSYCHOLOGICAL STATUS OF LOCOMOTIVE CREW WORKERS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

ALFUKAKHA MAHMUD M.M., full-time postgraduate student of the Department of advanced internal medicine № 1 of Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3

MUTALOVA ELVIRA G., ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of advanced internal medicine № 1 of Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: emutalova@mail.ru

Abstract. Introduction. Arterial hypertension is one of the most important problems of modern cardiology. Recently, special attention has been paid to the problem of early diagnosis and prevention of treatment of arterial hypertension in workers whose working conditions are associated with a stress-inducing factor causing psycho-emotional tension. **Aim.** Evaluation of psychological status in employees of locomotive crews with arterial hypertension was the aim of our study. **Material and methods.** 152 men working in the locomotive crews [mean age (43,2±5,1) years], including 88 patients with hypertension (main group) and 64 persons with normal blood pressure (comparison group) were examined. We performed anthropometric study with assessment of such parameters as waist circumference (cm), hip circumference (cm), calculated the ratio of body fat/hip, determined the parameters of lipidogram, blood insulin concentration, immunoreactive insulin, uric acid, and calculated the NOMA-IR index of insulin resistance. We used Spielberger–Hanin Scale, PSM 25 psychological stress scale, Internal Minute test, Reeder Scale of Psychological Stress, and DS-14 personality type diagnostic questionnaire to evaluate psycho-emotional status. The data were processed using standard statistical methods with Statistica 10 program, Microsoft Excel 2010. The differences were considered statistically significant at $p < 0,05$. **Results and its discussion.** Changes in the indicators of psychological status, indicating a decrease in stress resistance and the development of stress reactivity, were revealed. Among patients with arterial hypertension there was a significantly higher proportion of individuals with a high level of personal anxiety, with a higher level of stress compared to the group of individuals without arterial hypertension. **Conclusion.** Patients with arterial hypertension working in locomotive crews are characterized by the presence of psychological status disorders, which are manifested by a high level of personal anxiety, stress, the development of «distressor» personality type D, and reduced stress tolerance. The degree of psychological disorders correlates with increased blood pressure level, age, and duration of stress factor exposure.

Key words: psychological status, arterial hypertension.

For reference: Alfukakha MMM, Mutalova EG. Specifics of psychological status of locomotive crew workers with arterial hypertension. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6):15-21. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(6). 15-21.

Актуальность проблемы обусловлена тем, что артериальная гипертония (АГ) является одной из важнейших проблем современной кардиологии вследствие ее распространенности и ведущей роли в развитии таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть, а также инвалидизации и ухудшения качества жизни больных [1]. Согласно данным ВОЗ АГ является причиной смерти на планете ежегодно около 17 млн человек, и к 2030 г. эта цифра может увеличиться на 7 млн человек [2]. При этом наблюдается стойкая тенденция к омоложению контингента кардиологических больных и к росту показателей смертности среди лиц трудоспособного возраста. В формировании АГ существенную роль играет мультифакторность [3]. В настоящее время хорошо изучены факторы риска (ФР), приводящие к возникновению хронического неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Показано, что восемь ФР: повышенное артериальное давление (АД), дислипидемия, курение, нерациональное питание (недостаточное потребление фруктов и овощей, избыточное потребление соли, животных жиров и избыточная калорийность пищи), низкий уровень физической активности, повышенный уровень глюкозы в крови, избыточная масса тела и ожирение, повышенное употребление алкоголя обуславливают до 75% смертности от этих видов патологии [4]. В последнее время особое внимание уделяется проблеме ранней диагностики и профилактики лечения АГ у работников, условия труда которых связаны со стресс-индуцирующим фактором, вызывающим психоэмоциональное напряжение. К этим профессиям относятся и работники подвижного состава на железнодорожном транспорте (машинисты и их помощники), работа которых сопровождается значительным продолжительным психоэмоциональным напряжением в сочетании с частыми острыми стрессовыми ситуациями [5]. Опубликован ряд работ по изучению распространенности ФР сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад. Среди машинистов и их помощников традиционные модифицируемые ФР сердечно-сосудистых заболеваний (абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия, курение, а также сочетание трех и более ФР) выявляются у половины обследуемых лиц [6]. Особенность России в том, что на фоне традиционных модифицируемых ФР значительное воздействие на здоровье населения, включая развитие, прогрессирование и смертность от болезней системы кровообращения, оказывают и психосоциальные факторы. К числу последних относят: стресс острый и хронический (на работе и в семейной жизни); низкую социальную поддержку (социальную изоляцию); низкий социально-экономический статус; негативные эмоциональные состояния, в том числе тревожные и депрессивные [7]. Существуют данные о наличии психоэмоциональных ФР у работников локомотивных бригад, среди которых тревожность, эмоциональная неустойчивость могут обуслов-

ливать нарушение психической адаптации [8]. На данный момент остаются не изученными вопросы взаимосвязи ФР со структурно-функциональными изменениями миокарда у работников железнодорожного транспорта (ЖДТ), в том числе с психоэмоциональными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Целесообразно комплексное исследование ФР, в том числе углубленное изучение психоэмоциональных особенностей и распространенности психологических ФР (тревоги и депрессии) у работников локомотивных бригад с целью выработки стратегий, направленных на совершенствование диспансеризации и профилактических мероприятий у данной категории лиц. У работников ЖДТ на сегодняшний день недостаточно разработаны вопросы ранней диагностики структурно-функциональных изменений миокарда.

Учитывая малочисленность данных о распространенности психологических факторов риска у работников локомотивных бригад с АГ, было проведено исследование, посвященное изучению традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и особенностей психологического статуса у работников локомотивных бригад (машинистов и их помощников), страдающих АГ, так как в основе развития АГ у лиц данной профессии лежит стресс.

Материал и методы. Было обследовано 152 мужчины, работающих в локомотивных бригадах [средний возраст составил $(43,2 \pm 5,1)$ года], в том числе 88 пациентов с повышенным артериальным давлением (основная группа) и 64 человека, имевших нормальное АД (группа сравнения). Критериями исключения были: симптоматическая АГ; нарушение ритма сердца высоких градаций; сахарный диабет; острые заболевания; хронические заболевания с функциональной недостаточностью органов и систем; отказ от участия в исследовании. Контрольную группу составили 30 здоровых мужчин с нормальным АД и нормальной массой тела, средний возраст которых – $(34,7 \pm 3,8)$ года, ИМТ – $25,68 \pm 0,42$. Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании. Все исследования проводили с соблюдением этических стандартов биоэтического комитета Башкирского государственного медицинского университета, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторные исследования [липидограмма, концентрация инсулина крови, иммунореактивный инсулин (ИРИ), мочевиная кислота, определение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR], ЭКГ в 12 отведениях, УЗИ органов брюшной полости, ЭхоКГ с доплерографией и подсчетом фракции фиброза межжелудочковой перегородки сердца, суточное мониторирование артериального

давления (СМАД). Выявлялись традиционные (возраст, курение, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, АГ, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе) и психологические (тревога и депрессия, психологический статус) ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение расценивалось как абдоминальное при ОТ/ОБ у мужчин более 0,94. Степень ожирения оценивали по ИМТ = масса тела (кг) / рост (м²). Антропометрические данные определяли с помощью медицинских весов и ростомера. Массу тела считали нормальной при ИМТ в пределах 20,0–24,9 кг/м², избыточной – при ИМТ 25,0–29,9 кг/м², ИМТ 30,0 кг/м² и более расценивали как ожирение. АГ определяли по наличию в анамнезе случаев подъема уровня АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. Оценивали офисное систолическое АД, офисное диастолическое АД и пульсовое давление. Измерение АД при АГ проводили в покое, в положении обследуемого сидя дважды, интервал между измерениями составлял 3–5 мин по методу Короткова механическим тонометром. СМАД выполнялось по стандартизованному протоколу с использованием мониторов «Кардиотехника-4000АД» (Россия), включающего суточный анализ с выделением дневного, ночного и периода пробуждения. Анализ проводился в условиях обычного двигательного режима в течение 24 ч с интервалами 15 мин днем и 30 мин ночью. По результатам мониторинга рассчитывали среднесуточные значения САДс и ДАДс, а также за дневной (с 7 до 23 ч) и ночной (с 23 до 7 ч) периоды [9, 10]. Диагноз «гипертоническая болезнь» формулировали согласно практическим рекомендациям по диагностике и лечению Российского медицинского общества по АГ от 2019 г. [11]. Оценивали стадию гипертонической болезни, степень АГ, анализировали клиническое течение гипертонической болезни с учетом медикаментозной терапии. У пациентов старше 40 лет оценивали десятилетний риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по Европейской шкале SCORE, использовали шкалу для стран с высоким риском. В оценке риска учитывали пол, возраст, статус курения, уровень систолического АД и ОХС. Риск считали очень высоким при $\geq 10\%$; высоким при 5–9%; средним – при 1–4%; низким при $< 1\%$ по Европейской шкале SCORE. У работников ЖДТ моложе 40 лет оценивали суммарный риск осложнений в течение 10 лет по шкале относительного риска.

Для оценки психоэмоционального статуса использовали следующие тесты:

1. Шкала Спилберга–Ханина, с помощью которой выполнена оценка тревожности на данный момент [12, 13].

2. Шкала психологического стресса PSM 25, по которой оценивался уровень стресса по физическим ощущениям и изменению поведения за последнюю неделю [14].

3. Тест «Внутренняя минута» – модификация теста «Индивидуальная минута», по укорочению которой определяется степень тревожности [15].

4. Шкала психологического стресса Ридера для экспресс-диагностики уровня стресса [16].

5. Опросник DS-14 для определения типа личности D по двум шкалам: NA (негативная возбудимость) и SI (социальное подавление); при наличии более 10 баллов по каждой из шкал диагностировался тип личности D, который повышает риск развития ССЗ и ухудшает прогноз имеющихся ССЗ (EACPR, 2012) [17].

6. Для имитации острого ментального стресса использовали психоментальную пробу (ПМП), основанную на моделировании отрицательных эмоций при чтении вслух незнакомого текста медицинской тематики в течение 3 мин [18]. После чтения просили ответить на 2 вопроса, касающихся прочитанного текста. АД регистрировалось исходно и дважды в течение одной минуты после прочтения и после ответов на вопросы: из двух измерений оценивалось максимальное значение АД на фоне пробы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы StatSoft Statistica v.6.0. Коэффициенты корреляции рассчитывали по стандартным формулам. Результаты представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений.

Результаты и их обсуждение. С учетом комплексной оценки АД, по данным трехкратного клинического измерения с интервалом в 10–14 дней и по данным СМАД, были сформированы две клинические группы исследования:

1-я группа – мужчины, машинисты и помощники машинистов, у которых установлен документально верифицированный диагноз АГ;

2-я группа – мужчины, машинисты и помощники машинистов, не имеющие АГ.

У пациентов обеих групп чаще всего встречались такие ФР, как отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (56,8 и 37,5% соответственно), курение (48,9 и 42,2% соответственно), дислипидемия (39,8 и 32,8% соответственно), избыточная масса тела и ожирение (44,3 и 37,5% соответственно), гиподинамия (47,7 и 46,9% соответственно). Установлено, что кардиоваскулярные ФР были равномерно распределены в обеих группах пациентов и значимо не отличались, но выявлены достоверные различия в частоте отягощенной наследственности по ССЗ, абдоминального ожирения и дислипидемии.

В каждой группе определялся сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE, были выявлены статистически значимые ($p < 0,01$) различия между уровнями риска в группах обследованных. Так, у 59 (67%) пациентов с АГ от всех лиц старше 40 лет определялся средний риск, тогда как в группе без АГ средний риск выявлен у 24 (37,5%) пациентов. Значимые различия были установлены и у лиц с низким уровнем риска, который преобладал в группе без АГ [38 (59,4%)] по сравнению с данным показателем у лиц 1-й группы [16 (18,2%)]. Высокий риск по шкале SCORE встречался реже как у лиц с АГ, так и у лиц без АГ: 13 (14,8%) и 2 (3,1%) соответственно, различия между группами достоверно значимые [OR = 5,37 (1,17 до 24,72); F = 0,025058; $\xi^2 = 5,65$]. Данные оценки риска по шкале SCORE представлены на рис. 1.

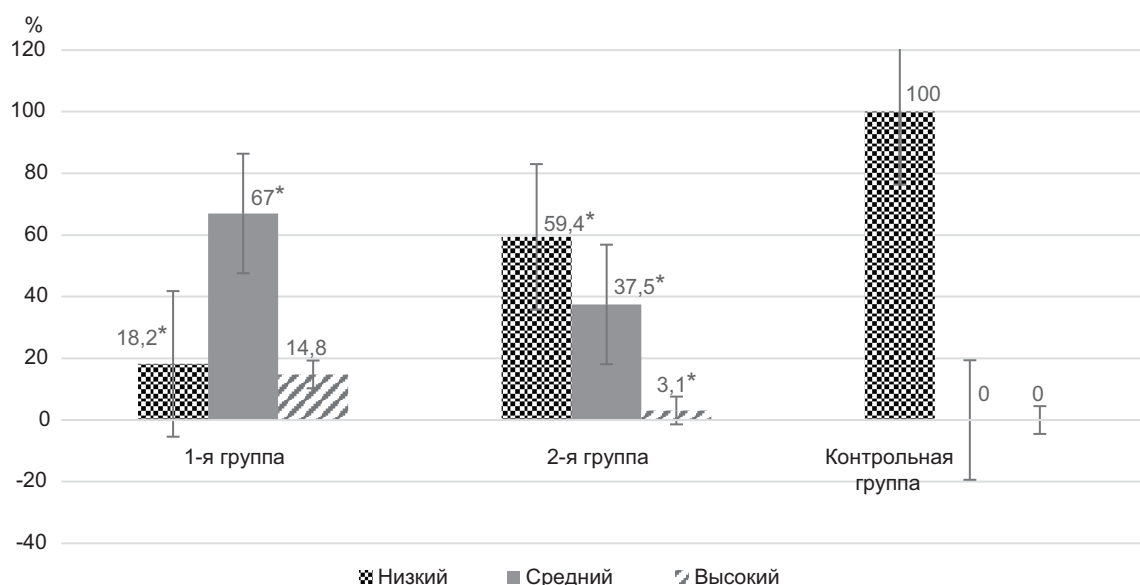
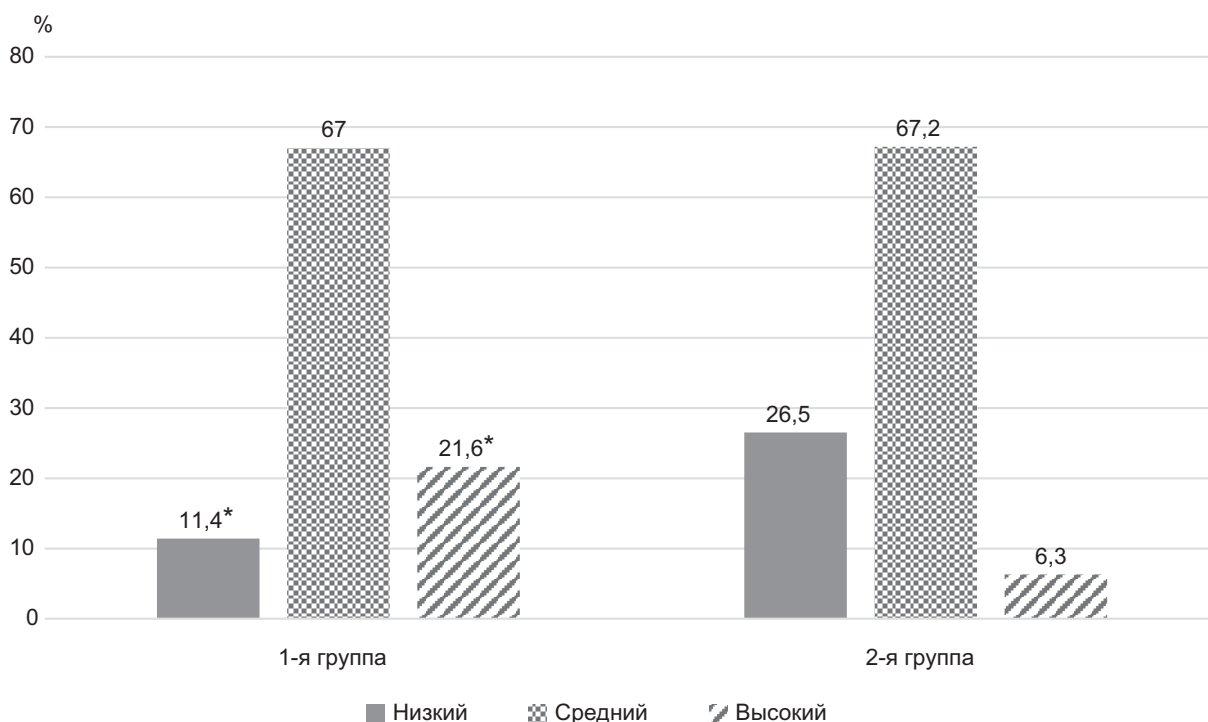


Рис. 1. Характеристика пациентов по уровню суммарного риска по шкале SCORE, %;
 * $p < 0,01$ – значимость различий между 1-й и 2-й группами
 Fig. 1. Characteristics of patients according to the level of total risk according to the SCORE scale, %;
 * $p < 0,01$ – significance of differences between groups 1 and 2

Нами были изучены психологические особенности мужчин в обеих группах. У всех работников по тесту Спилбергера–Ханина наиболее часто выявлялся низкий уровень реактивной и личностной тревожности, который не имел значимых отличий между группами ($p > 0,05$). Однако внутри 1-й группы низкий уровень реактивной тревожности определялся в 2,7 раза чаще ($\chi^2 = 16,2; p < 0,001$), а низкий уровень личностной тревожности – в 1,9 раза ($\chi^2 = 7,2; p = 0,007$) по сравнению с умеренным уровнем.

Низкий уровень реактивной и личностной тревожности внутри 2-й группы выявлялся в 2,5 раза чаще ($\chi^2 = 21,19; p < 0,0001$) по сравнению с умеренным уровнем тревожности.

Оценка уровня тревожности по Спилбергеру–Ханину выявила низкий, средний и высокий уровни тревожности в обеих группах (рис. 2). Более выраженные изменения отмечены в 1-й группе, которая включала большую (21,6%; $p < 0,05$) долю лиц с высоким уровнем тревожности по сравнению со 2-й



Примечание: * $p < 0,05$ между группами пациентов.
 Рис. 2. Оценка уровня тревожности по Спилбергеру–Ханину в группах работников локомотивов, %
 Fig. 2. Spielberger–Hanin anxiety assessment in locomotive worker groups, %

(6,3%) и меньшую (11,4%; $p < 0,05$) долю лиц с низким уровнем тревожности в сравнении со 2-й группой (26,5%). Выявленные особенности психологического статуса, возможно, обусловлены психоэмоциональным истощением, связанным с частыми острыми стрессовыми ситуациями и другими неблагоприятными условиями труда, характерными для данной профессии. В первую очередь, это относится к машинистам и их помощникам с повышенным АД.

Анализ оценки психологического состояния и уровня стресса с использованием теста PSM 25 показал, что в 1-й группе уровень стресса составил (106,4±3,1) балла, во 2-й группе – (103,2±2,8) балла. При оценке уровня стресса внутри групп было установлено, что в обеих группах пациентов было больше пациентов со средним уровнем стресса и меньше – с низким уровнем стресса. Исследуемые группы статистически достоверно не различались ($p > 0,05$).

После проведения теста «Внутренняя минута» для оценки тревожности не было выявлено статистических различий в исследуемых группах ($p > 0,05$). В 1-й группе уровень тревожности в среднем составил (43,6±3,1) с, во 2-й – (42,8±2,7) с, что соответствует выраженной тревожности. В 1-й группе пациенты с крайне высоким уровнем тревожности и с выраженной тревогой составили по 28,4%, с умеренной тревожностью – 18,2% пациентов, с легкой тревожностью – 25%, пациентов без тревоги выявлено не было. Во 2-й группе с выраженной тревожностью выявлено 26,6%, с крайне выраженной – 17,1%, с умеренной тревожностью – 43,8%, пациентов без тревоги – 12,5%.

Для выявления индивидуальных особенностей психологического статуса работников была использована шкала психосоциального стресса Л. Ридера, адаптированная для населения России О.С. Копиной и соавт. [19]. Шкала по Л. Ридеру является скрининговой и позволяет своевременно выделить лиц для проведения профилактических мероприятий. При изучении самооценки уровня психосоциального стресса по шкале Ридера в 1-й группе низкий уровень стресса выявлялся в 6 раз реже ($\chi^2 = 44,7$; $p < 0,0001$), средний уровень определялся одинаково в обеих группах, а частота высокого уровня была в 2 раза выше по сравнению со 2-й группой ($\chi^2 = 13,47$; $p < 0,001$).

Способ реагирования и подверженность стрессорным воздействиям могут существенно различаться у отдельных людей. С каждым годом появляются новые доказательства вклада психосоциальных ФР в развитие ССЗ. Так, в последних Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ наряду с уже известными факторами (стресс на работе и в семье, низкий социально-экономический статус, депрессия, тревога и враждебность) появляется личностный фактор – тип личности D, повышающий риск развития ССЗ и ухудшающий прогноз имеющих ССЗ (EACPR, 2012). Тип личности D характеризуется сочетанием таких черт личности, как «негативное реагирование» и «социальное подавление» [17]. Под негативным реагированием понимают повышенную склонность испытывать отрицательные эмоции,

такие как беспокойство, печаль, тревога и др. Социальное подавление ассоциируется со склонностью сдерживать выражение эмоций, скрытностью и низкой самооценкой. В нашем исследовании у всех работников определялся «дистрессорный» тип личности D. При анализе опросника DS-14 «дистрессорный» тип личности D выявлялся у трети мужчин 1-й группы, что было чаще по сравнению со 2-й в 8,2 раза ($\chi^2 = 13,8$; $p = 0,0002$). Известно, что работники с типом личности D более склонны воспринимать свое рабочее место как стрессор и до 9 раз более склонны к развитию посттравматического стрессового расстройства при значительных стрессах на работе. Нами выявлена умеренная положительная связь между типом личности D и гемодинамическими параметрами (ДАД и ЧСС), ранним семейным анамнезом ССЗ, курением. При наличии типа D у пациентов выявлялись более высокие значения личностной тревожности (49,6±1,1), по сравнению с ситуационной (46,5±1,6) они находились в пределах высокого уровня тревожности, и оба эти показатели были статистически достоверно выше, чем среди лиц без типа D.

Результаты выполнения ПМТ, основанного на чтении незнакомого текста, показали, что обследуемые в обеих группах реагируют повышением систолического и диастолического АД (САД, ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). В 1-й группе до проведения ПМП изначально наблюдались средние величины САД – (146,8±4,2) мм рт.ст., а после ПМП отмечено повышение САД до (163,5±3,4) мм рт.ст. ($p < 0,001$), что свидетельствует о функциональном напряжении сердечно-сосудистой системы. Во 2-й группе исходный уровень САД составил (126,4±2,8) мм рт.ст., после ПМП САД повысилось до (134,7±3,9) мм рт.ст. ($p < 0,01$), но даже после ПМТ оставалось в пределах нормы. В 1-й группе ДАД изменялось аналогично: до ПМТ изначально было выше нормы – (93,6±2,5) мм рт.ст., после ПМТ наблюдается увеличение до (98,7±2,6) мм рт.ст., но оно недостоверно ($p > 0,1$); во 2-й группе ДАД изначально до ПМТ было нормальное (74,5±2,3) мм рт.ст., после ПМТ отмечается прирост до (85,8±2,4) мм рт.ст., но этот прирост недостоверен ($p > 0,1$).

ЧСС в 1-й группе до ПМП составила (76,8±4,8) уд/мин, после ПМП наблюдается статистически значимый ($p < 0,001$) прирост до (95,2±2,4) уд/мин. Во 2-й группе величина ЧСС до ПМП составила (68,5±3,1) уд/мин, после ПМП отмечен прирост до (78,4±3,8) уд/мин, т.е. остается в пределах нормы, и это увеличение недостоверно ($p > 0,1$). Во 2-й группе до ПМП ЧСС составила (68,4±2,8) уд/мин, после ПМП имел место статистически незначимый прирост до (75,2±3,1) уд/мин, т.е. остается в пределах нормы, и это увеличение недостоверно ($p > 0,1$). Полученные результаты указывают на то, что стрессоустойчивость в группе пациентов с АГ ниже чем во 2-й группе.

Выводы. У машинистов и их помощников выявлены особенности психологического статуса и стрессореактивности. В 1-й группе (пациенты с АГ) выявлена достоверно большая доля лиц с высоким уровнем личностной тревожности, с более высоким

уровнем стресса по сравнению с группой лиц без АГ. Это косвенно свидетельствует о снижении «барьера адаптации» (стрессоустойчивости) в 1-й группе и предполагает необходимость психокоррекционных мероприятий. В настоящее время уже не подвергается сомнению значение выявления типа личности D у кардиологических больных. В нашем исследовании «дистрессорный» тип личности D среди пациентов с АГ выявлялся в 8,2 раза чаще. Наличие типа D среди пациентов с АГ связано с высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности и более высокими значениями по шкале депрессии, чем у лиц без наличия типа личности D. После выполнения ПМТ, имитирующих психоэмоциональный стресс, выявлялось увеличение САД и ЧСС в обеих группах; в 1-й группе это увеличение было достоверно выше, чем в группе без АГ, т.е. стрессореактивность была достоверно более выражена в 1-й группе.

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

1. Артериальная гипертензия на рабочем месте: факторы риска и популяционное значение / Л.А. Стрижаков [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 9. – С.138–143. DOI: 10.26442/terarkh2018909138-143.
2. Распространенность факторов риска у людей с артериальной гипертензией, подверженных профессиональной стрессогенной нагрузке / А.И. Телегина [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – № 95 (6). – С.535–544. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-535-544.
3. Антропова, О.Н. Реактивность на психоэмоциональный стресс: клинические аспекты при артериальной гипертензии / О.Н. Антропова, И.В. Осипова // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 145–150. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-145-150
4. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks.– Geneva: World Health Organization, 2009. – 68 p.
5. Psychopathological profile and quality of life of patients with oral lichen planus / M. Radwan-Oczko [et al.]// J. Appl. Oral Sci. – 2018. – URL: <https://www.scielo.br/j/jaos/a/Nn7vmfy548CjzhrNKKNvnm/?lang=en> DOI: 10.1590/1678-7757-2017-0146.
6. Влияние производственных и поведенческих факторов риска на нарушение состояния здоровья у работников локомотивных бригад / Е.А. Жидкова [и др.]// Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – № 60 (10). – С.694–700. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-10-694-700.
7. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (6). – С.7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
8. Модифицируемые факторы риска у работников локомотивных бригад / Е.А. Жидкова [и др.]//Профилактическая медицина. – 2019. – № 22 (1). – С.74–78. DOI: 10.17116/profmed20192201174.

9. Asmar, R. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the First International Consensus Conference. Groupe Evaluation & Measure of the French Society of Hypertension / R. Asmar, A. Zanchetti // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18 (5). – P.493–508. DOI: 10.1097/00004872-200018050-00001.
10. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the US preventive services task force blood pressure screening methods and consideration of rescreening intervals / M.A. Piper [et al.] // Annals of internal medicine. – 2015. – № 3 (162). – P.192–204. DOI:10.7326/M14-1539.
11. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – № 16 (1). – С.6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
12. Клинические рекомендации. Тревожно-фобические расстройства у взрослых. – Москва, 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/455_2
13. Cremers H.R. Social anxiety disorder: a critical overview of neurocognitive research / H.R. Cremers, K. Roelofs // Wiley Interdiscip. Rev. Cogn Sci. – 2016. – Vol. 7 (4). – P.218–232. DOI: 10.1002/wics.1390.
14. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society / C. Albus [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2019. – Vol. 108 (11). – P.1175–1196. DOI: 10.1007/s00392-019-01488-w. Epub 2019 May 10.
15. The influence of social stress on time perception and psychophysiological reactivity/ K. van Hedger [et al.] // Psychophysiology. – 2017. – Vol. 54 (5). – P.706–712. DOI: 10.1111/psyp.12836. Epub 2017 Jan 31.
16. Occupational Stress in Spanish Police Officers: Validating the Effort-Reward Imbalance Questionnaire / L. Luceño-Moreno [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – 18. – P.13–93. DOI: 10.3390/ijerph18041393.
17. Denollet, J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality / J. Denollet // Psychosom. Med. – 2005. – Vol. 67 (1). – P.89–97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49.
18. Kupper, N. Type D personality as a prognostic factor in heart disease: assessment and mediating mechanisms / N. Kupper, J. Denollet // J. Pers. Assess. – 2007. – Vol. 89 (3). – P.265–276. DOI: 10.1080/00223890701629797.
19. Masters, K.S. The Impact of Psychological Functioning on Cardiovascular Disease / K.S. Masters, J.A. Shaffer, K.M. Vagnini // Curr. Atheroscler. Rep. – 2020. – Vol. 22 (10). – P.51. DOI: 10.1007/s11883-020-00877-1.

REFERENCES

1. Strizhakov LA, et al. Arterial'naya gipertenziya na rabochem meste: faktory riska i populyacionnoe znachenie [Arterial hypertension in the workplace: risk factors and population significance]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]. 2018; 9: 138-143. DOI: 10.26442/terarkh2018909138-143.
2. Telegina AI, et al. Rasprostranennost' faktorov riska u lyudej s arterial'noj gipertenziej, podverzhennyh professional'noj stressogennoj nagruzke [Prevalence of risk factors in people with arterial hypertension exposed to occupational stressful stress]. Klinicheskaya medicina [Clinical Medicine]. 2017; 95 (6): 535-544. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-535-544.
3. Antropova ON, Osipova IV. Reaktivnost' na psioemocional'nyj stress: klinicheskie aspekty pri arterial'noj gipertenzii [Reactivity to psychoemotional stress: clinical aspects in arterial hypertension]. Arterial'naya gipertenziya

- [Arterial hypertension]. 2018; 2 (24): 145-150. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-145-150
4. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva. 2009; 68 p.
 5. Radwan-Oczko M, et al. Psychopathological profile and quality of life of patients with oral lichen planus. *J Appl Oral Sci.* 2018; <https://www.scielo.br/j/jaos/a/Nn7vmfy548CjzhrNKKNvnm/?lang=en> DOI: 10.1590/1678-7757-2017-0146.
 6. Zhidkova EA, et al. Vliyanie proizvodstvennyh i povedencheskih faktorov riska na narushenie sostoyaniya zdorov'ya u rabotnikov lokomotivnyh brigad [Influence of production and behavioral risk factors on health disorders in workers of locomotive crews]. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational medicine and industrial ecology]*. 2020; 60 (10): 694-700. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-10-694-700.
 7. Nacional'nye rekomendacii [National guidelines]. *Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017 [Cardiovascular prophylaxis 2017]*. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian journal of cardiology]*. 2018; 23 (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
 8. Zhidkova EA, et al. Modificiruemye faktory riska u rabotnikov lokomotivnyh brigad [Modifiable risk factors for workers of locomotive brigades]. *Profilakticheskaya medicina [Preventive medicine]*. 2019; 22 (1): 74-78. DOI: 10.17116/profmed20192201174.
 9. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the First International Consensus Conference. *Groupe Evaluation & Measure of the French Society of Hypertension. J Hypertens.* 2000; 18 (5): 493-508. DOI: 10.1097/00004872-200018050-00001.
 10. Piper MA, et al. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the US preventive services task force blood pressure screening methods and consideration of rescreening intervals. *Annals of internal medicine.* 2015; 3 (162): 192–204. DOI: 10.7326/M14-1539
 11. Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii [Diagnostics and treatment of arterial hypertension]. *Sistemnye gipertenzii [Systemic hypertension]*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
 12. Klinicheskie rekomendacii [Clinical guidelines]. *Trevozhno-fobicheskie rasstrojstva u vzroslyh [Anxiety-phobic disorders in adults]*. Moskva [Moscow]. 2021; https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/455_2
 13. Cremers HR, Roelofs K. Social anxiety disorder: a critical overview of neurocognitive research. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2016; 7 (4): 218 – 232. DOI: 10.1002/wcs.1390
 14. Albus C, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108 (11): 1175-1196. DOI: 10.1007/s00392-019-01488-w.
 15. Van Hedger K, et al. The influence of social stress on time perception and psychophysiological reactivity. *Psychophysiology.* 2017; 54 (5): 706-712. DOI: 10.1111/psyp.12836.
 16. Luceño-Moreno L, et al. Occupational Stress in Spanish Police Officers: Validating the Effort-Reward Imbalance Questionnaire. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18: 13-93. DOI: 10.3390/ijerph18041393.
 17. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med.* 2005; 67 (1): 89-97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49.
 18. Kupper N, Denollet J. Type D personality as a prognostic factor in heart disease: assessment and mediating mechanisms. *J Pers Assess.* 2007; 89 (3): 265-276. DOI: 10.1080/00223890701629797.
 19. Masters KS, Shaffer JA, Vagnini KM. The Impact of Psychological Functioning on Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22 (10): 51. DOI: 10.1007/s11883-020-00877-1.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕСЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ АСТМЫ И КОМОРБИДНОГО ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА С ПОЛИПАМИ

БОЙКО НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1316-5061; SCOPUS Author ID: 16681053200; Researcher ID: I-9086-2017; докт. мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +7-903-433-41-13, e-mail: nvboiko@gmail.com

СТАГНИЕВА ИРИНА ВЕНИАМИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2894-2062; SCOPUS Author ID: 37008481700; докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +7-903-401-69-08, e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

ЛОДОЧКИНА ОЛЬГА ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7401-0680; SCOPUS Author ID: 37008472400; аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +7-904-442-52-32, e-mail: stefani0640@yandex.ru

КИСЕЛЕВ ВЛАДИМИР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6008-4283; SCOPUS Author ID: 37008437500; канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +7-928-759-38-33, e-mail: vladkis2003@yandex.ru

БЫКОВА ВИКТОРИЯ ВАЛЕНТИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6880-4537; SCOPUS Author ID: 37008230400; Researcher ID: AAX-3209-2021; канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +7-928-900-62-80, e-mail: viktoriyb@mail.ru

Реферат. Введение. Хронический риносинусит с полипами и астма – коморбидные, взаимно отягощающие, трудно поддающиеся лечению заболевания. Наличие корреляции тяжести течения хронического риносинусита с полипами и эозинофильной астмой, близость эндотипов этих заболеваний и успехи в применении гуманизированных моноклональных антител для лечения тяжелой астмы объясняют интерес к исследованию возможности применения этой группы препаратов у больных с хроническим риносинуситом с полипами. **Цель исследования** – оценка изменений выраженности симптомов хронического риносинусита у больных с коморбидной астмой на фоне лечения реслизумабом. Оценивался клинический эффект лечения, динамика субъективных и объективных характеристик симптомов хронического риносинусита и астмы, показатели общей и локальной эозинофилии. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 18 больных с тяжелой эозинофильной астмой, отобранных на лечение реслизумабом. Протокол исследования: первое обследование, проведенное перед началом лечения реслизумабом, включало оценку клинических симптомов с применением стандартных опросников Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) и Asthma Control Test (ACT), эндоскопическое исследование полости носа, спиральную компьютерную томографию околоносовых пазух, риноцитогамму, определение содержания эозинофилов и эозинофильного катионного протеина (ECP) в крови, аллергологическое исследование с помощью метода ImmunoCAP, исследование функции внешнего дыхания. Оценка результатов лечения проведена после 6 введений реслизумаба в дозе 3 мг/кг веса 1 раз в 4 нед. Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** При оценке результатов лечения после 6 введений реслизумаба было отмечено как заметное улучшение контроля астмы (Asthma Control Test – увеличение с 7,0 [6–8] до 22,0 [16–22]), так и ослабление выраженности назальных симптомов (SNOT-22 составил 78,0 [62–81] и 39,0 [29–49] соответственно). Отмечено достоверное улучшение данных спиральной компьютерной томографии околоносовых пазух по шкале Lund-Mackay (16,0 [11–19] и 7,0 [5–12] соответственно), показателей спирометрии, снижение содержания эозинофилов и эозинофильного катионного протеина в крови. При наличии полипозного риносинусита у больных с тяжелой эозинофильной астмой получен более выраженный эффект ослабления симптомов астмы от применения реслизумаба, чем у больных без полипов. **Выводы.** Лечение препаратом реслизумаб больных с эозинофильной астмой и сопутствующими хроническим риносинуситом с полипами и эозинофильным хроническим риносинуситом приводит не только к улучшению контроля симптомов астмы, но и к значительному регрессу назальных симптомов.

Ключевые слова: хронический риносинусит с полипами, астма, моноклональные антитела, биологическая терапия, реслизумаб.

Для ссылки: Эффективность реслизумаба в лечении астмы и коморбидного хронического риносинусита с полипами / Н.В. Бойко, И.В. Стагниева, О.Е. Лодочкина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.22–27. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).22-27.

EFFICACY OF RESLIZUMAB IN THE TREATMENT OF ASTHMA AND COMORBID CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH POLYPS

BOIKO NATALIA V., ORCID ID: 0000-0002-1316-5061; SCOPUS Author ID: 16681053200; Researcher ID: I-9086-2017; D. Med. Sci., professor of the Department of otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy lane, 29, tel. +7-903-433-41-13, e-mail: nvboiko@gmail.com

STAGNIEVA IRINA V., ORCID ID: 0000-0002-2894-2062; SCOPUS Author ID: 37008481700; D. Med. Sci., associate professor, the Head of the Department of otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy lane, 29, tel. +7-903-401-69-08, e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

LODOCHKINA OLGA E., ORCID ID: 0000-0001-7401-0680; SCOPUS Author ID: 37008472400; postgraduate student of the Department of otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy lane, 29, tel. +7-904-442-52-32, e-mail: stefani0640@yandex.ru

KISELEV VLADIMIR V., ORCID ID: 0000-0001-6008-4283; SCOPUS Author ID: 37008437500; C. Med. Sci., associate professor of the Department of otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy lane, 29, tel. +7-928-759-38-33, e-mail: vladkis2003@yandex.ru

BYKOVA VICTORIA V., ORCID ID: 0000-0002-6880-4537; SCOPUS Author ID: 37008230400; Researcher ID: AAX-3209-2021; C. Med. Sci., associate professor of the Department of otorhinolaryngology of Rostov State Medical University, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy lane, 29, tel. +7-928-900-62-80, e-mail: viktoriyb@mail.ru

Abstract. Introduction. Chronic rhinosinusitis with polyps and asthma are comorbid, mutually aggravating, and difficult to treat diseases. The correlation between the severity of chronic rhinosinusitis with polyps and eosinophilic asthma, the similarity of the endotypes of these diseases and the success of humanized monoclonal antibodies for the treatment of severe asthma explain the interest in studying the possibility of using this group of drugs in patients with chronic rhinosinusitis with polyps. **Aim.** The aim of the study was to assess changes in the severity of symptoms of chronic rhinosinusitis in patients with comorbid asthma against the background of reslizumab treatment. We evaluated clinical effect of treatment, dynamics of subjective and objective characteristics of symptoms of chronic rhinosinusitis and asthma, indices of total and local eosinophilia. **Material and methods.** The study involved 18 patients with severe eosinophilic asthma selected for treatment with reslizumab. Study protocol: The first examination, performed before starting reslizumab treatment, included assessment of clinical symptoms using the standardized Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) and Asthma Control Test (ACT) questionnaires, endoscopic nasal cavity examination, spiral computed tomography of the paranasal sinuses, rhino cytogram, determination of eosinophils and eosinophilic cationic protein (ECP) in blood, allergological examination using ImmunoCAP method, and external respiratory function study. The results of treatment were evaluated after 6 injections of reslizumab at the dose of 3 mg/kg weight once every 4 weeks. The obtained data were processed using Statistica 12.0 program (StatSoft, USA). The differences were considered statistically significant at $p < 0,05$. **Results and discussion.** When assessing the outcomes of treatment after 6 injections of reslizumab, both a marked improvement in asthma control (Asthma Control Test – increase from 7,0 [6–8] to 22,0 [16–22]) and a decrease in nasal symptoms (SNOT-22 was 78,0 [62–81] and 39,0 [29–49], respectively) were noted. There was a significant improvement in the Lund-Mackay spiral computed tomography data of the paranasal sinuses (16,0 [11–19] and 7,0 [5–12], respectively), spirometry values, and a decrease in eosinophils and eosinophilic cationic protein content in the blood. In the presence of polyposis rhinosinusitis in patients with severe eosinophilic asthma, a more pronounced effect of reslizumab on the attenuation of asthma symptoms was obtained comparing to patients without polyps. **Conclusions.** Treatment with reslizumab in patients with eosinophilic asthma and concomitant chronic rhinosinusitis with polyps and eosinophilic chronic rhinosinusitis leads not only to better control of asthma symptoms but also to a significant regression of nasal symptoms.

Key words: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, monoclonal antibodies, biologics, reslizumab.

For reference: Boiko NV, Stagnieva IV, Lodochkina OE, Kiselev VV, Bykova VV. Efficacy of reslizumab in the treatment of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with polyps. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 22-27. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).22-27.

Введение. Хроническим риносинуситом (ХРС) страдает от 5,5 до 28% населения [1]. Это заболевание плохо поддается лечению и сопровождается значительным снижением качества жизни [2].

До 2020 г. общепринятым было выделение двух фенотипов ХРС: ХРС с полипами, для которого характерен Th_2 -зависимый тип воспаления, и ХРС без полипов, при котором определяется не- Th_2 -зависимый тип [3, 4].

В международном консенсусном документе EPOS 2020 [5] предложена новая классификация, согласно которой хронические риносинуситы разделяют на первичные и вторичные, каждая из этих групп делится, в зависимости от распространенности процесса, на ограниченные и диффузные ХРС. Диффузные первичные хронические риносинуситы разделяют по характеру доминирующего эндотипа на 2 группы: Th_2 - и не- Th_2 -тип. В группу Th_2 -тип включены ХРС с назальными полипами/эозинофильный риносинусит, аллергический грибковый риносинусит и аллергическое заболевание центрального компартмента; в группу не- Th_2 -тип – неэозинофильный хронический риносинусит.

Основными характеристиками Th_2 -зависимого воспаления являются значительная системная и местная эозинофилия, повышение локального уровня

Th_2 -зависимых цитокинов (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-17, IL-25, IL-33), повышение экспрессии рецепторов к IL-5 и локальной продукции иммуноглобулина E (IgE), причем ключевым медиатором эозинофильного воспаления является IL-5, который обеспечивает активацию, хемотаксис и выживание эозинофилов [6]. Эти признаки выявляются не только при ХРС с полипами, но и при эозинофильной астме [7], что указывает на общность механизмов развития данных коморбидных заболеваний. Следует отметить, что астма и ХРС с полипами взаимно отягощают друг друга: с одной стороны, большим с ХРС с полипами присуще более тяжелое течение астмы, симптомы которой хуже контролируются [8], с другой – в этой группе больных рецидивы полипов после хирургического лечения возникают значительно чаще [9].

Изучение молекулярных механизмов развития астмы заложило основу нового направления в лечении ее наиболее тяжелых форм – использование гуманизированных моноклональных антител (biologics) [10, 11, 12].

На сегодняшний день только один препарат из группы моноклональных антител, используемых при Th_2 -зависимом воспалении, получил одобрение FDA для лечения ХРС с полипами – это дупилумаб [12]. Однако при лечении больных с тяжелой

эозинофильной астмой в сочетании с ХРС с полипами некоторыми биологическими препаратами (реслизумабом, омализумабом, меполизумабом, бенрализумабом) отмечен регресс симптомов обоих заболеваний [13, 14, 15, 16], что объясняет интерес оториноларингологов к возможности использования биологических препаратов в лечении эозинофильных форм ХРС.

Цель исследования – проанализировать изменения выраженности симптомов ХРС с полипами у больных с коморбидной астмой на фоне лечения реслизумабом.

Материал и методы. Нами было обследовано 18 больных в возрасте от 29 до 59 лет, получавших курсовое лечение препаратом реслизумаб по поводу тяжелой эозинофильной астмы. Исследование проведено на базе пульмонологических отделений многопрофильных лечебных учреждений: Областного консультативно-диагностического центра и Ростовской областной клинической больницы № 2 (г. Ростов-на-Дону) в период с мая 2019 г. по март 2021 г.

Критерии отбора больных на лечение реслизумабом: пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом эозинофильной астмы, эозинофилией крови и мокроты, отсутствием адекватного контроля симптомов астмы или обострениями более 1 раза в год, несмотря на стандартное лечение, соответствующее IV–V ступени по классификации GINA 2019 г. [17].

Реслизумаб вводили внутривенно в дозе 3 мг/кг веса 1 раз в 4 нед в качестве дополнения к базисной терапии астмы (средние и высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами), которую больные получали ранее.

Исследование больных до начала лечения и после 6 введений реслизумаба (первая контрольная точка) включало эндоскопию полости носа с определением общего индекса полипов (Total Polyp Score–TPS) [18], проведение спиральной компьютерной томографии (СКТ) околоносовых пазух, риноцитограмму, определение содержания эозинофилов в крови и эозинофильного катионного протеина (ECP) в сыворотке крови, аллергологическое исследование с помощью метода ImmunoCAP, спирометрию. Состояние околоносовых пазух и остиомеатального комплекса на СКТ оценивали по шкале Lund-Mackay. Уровень системной эозинофилии оценивали по содержанию клеток в 1 мкл. Содержание клеток рассчитывали по формуле: количество лейкоцитов $10^9 \times$ количество эозинофилов в процентах $\times 10$.

Помимо объективных показателей для оценки динамики симптомов использовали опросник SNOT-22 Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), включающий оценку основных симптомов патологии носа и околоносовых пазух, психологических симптомов и качества сна, и опросник по контролю симптомов астмы Asthma Control Test (ACT).

Эффективность контроля симптомов астмы оценивалась пульмонологом по снижению частоты обострений астмы, в том числе обострений, требующих применения системных кортикостероидов,

улучшению качества жизни, данным спирометрии и АСТ. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Проверку на нормальность распределения величин в выборке осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Величины в выборке представляли в виде медианы и межквартильного диапазона. Статистическую значимость различия показателей в динамике оценивали с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, получено информированное согласие больных на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение. При первичном исследовании больных, проходящих лечение препаратом реслизумаб, у всех пациентов выявлены симптомы хронического риносинусита по критериям EPOS 2020 (табл. 1), продолжительность сохранения которых была от 2 до 18 лет.

Таблица 1

Результаты клинического исследования больных, получающих реслизумаб

Table 1

Results of a clinical study of patients receiving reslizumab

Симптом	Количество больных	
	До лечения	После 6 введений реслизумаба
Стойкое нарушение носового дыхания	12/18	2/18
Периодическое затруднение носового дыхания	6/18	3/18
Отделяемое из носа	18/18	4/18
Постназальный затек	12/18	2/18
Снижение обоняния	15/18	4/18
Нарушение сна	18/18	3/18

Проведенное эндоскопическое исследование позволило установить наличие коморбидного ХРС с полипами у 15 больных, изменения на СКТ околоносовых пазух обнаружены у всех 18 больных с индексом Lund-Mackay от 11 до 20, даже в тех случаях, когда полипы в полости носа отсутствовали.

В трех случаях эндоскопическое исследование и СКТ выявило наличие утолщения слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Несмотря на отсутствие полипов в полости носа, эти больные тоже отмечали затруднение носового дыхания, периодически – наличие отделяемого из носа и приступов чиханья. Многократное аллергологическое исследование не выявило признаков сенсibilизации у этих больных. Эозинофилия риноцитограммы (до 75%) и значительное повышение уровня ECP в сыворотке крови позволили нам поставить диагноз эозинофильного ХРС. По новой классификации [5] и эозинофильный ХРС, и ХРС с полипами принадлежат к одной эндотипической группе Th₂-зависимого воспаления.

Повторное обследование больных проведено после 6 введений реслизумаба. Динамика изучаемых показателей в первой контрольной точке отражена в табл. 2. Поскольку распределение исследуемых

Changes in the main indices characterizing the efficacy of reslizumab treatment

Показатель	Статистическая величина	До лечения	После лечения	<i>p</i>
SNOT-22	Me [25-75]	78,0 [62-81]	39,0 [29-49]	0,0004
АСТ	Me [25-75]	7,0 [6-8]	22,0 [16-22]	0,0002
Объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ ₁ , %	Me [25-75]	67,0 [42-80]	76,0 [49-89]	0,0279
TPS	Me [25-75]	2,0 [2-5]	1,0 [0-4]	0,06
Lund-Mackay score	Me [25-75]	16,0 [11-19]	7,0 [5-12]	0,0303
Эозинофилы: количество клеток в 1 мкл, %	Me [25-75]	1194 [738-2170]	119,0 [61,6-127]	0,0002
ЕСР, нг/мл	Me [25-75]	43,7 [31,5-73,1]	11,6 [9,8-14,1]	0,0002

Примечание: Me – медиана, [25-75] – межквартильный диапазон; *p* – доверительная вероятность различий; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

показателей оказалось ненормальным, анализ различий между ними до и после лечения проведен с помощью критерия Вилкоксона.

При контрольном исследовании улучшение носового дыхания отметили 15 из 18 больных, что подтверждено достоверными изменениями показателей SNOT-22 ($p < 0,05$). В группе больных с ХРС с полипами носовое дыхание улучшилось у 12 (80%) из 15 больных, двое больных не отметили изменений, у одной больной был достигнут контроль над симптомами астмы (увеличение показателя АСТ с 8 до 22 и ОФВ₁ с 86 до 106%), однако рост полипов продолжился (TPS увеличился с 2 до 5). При эндоскопии у больных с улучшением носового дыхания отмечено сокращение объема полипов, однако изменения средних значений TPS в группе больных с ХРС с полипами оказались недостоверными ($p > 0,05$).

У 3 больных с эозинофильным ХРС был достигнут значительный регресс назальных симптомов, в то время как показатели АСТ и ОФВ₁ улучшились менее значимо.

Улучшение обоняния уже после первого введения препарата отметили 6 больных, еще у 4 больных гипосмия исчезла через 2 мес после начала лечения.

У всех исследуемых больных при контрольной СКТ выявлено уменьшение отека слизистой оболочки околоносовых пазух в оценке по шкале Lund-Mackay ($p < 0,05$).

У 14 (77,8%) из 18 больных отмечено уменьшение выраженности симптомов астмы: значимое улучшение показателя ОФВ₁, улучшение переносимости физической нагрузки, снижение потребности в сальбутамоле или других коротко действующих β_2 -агонистов, улучшение качества сна, работоспособности и эмоционального фона, на протяжении всего периода наблюдения не отмечено обострений астмы. Увеличение показателя АСТ более 20 наблюдалось у 12 (66,7%) из 18 больных, что говорит о достижении контроля над симптомами астмы, причем у всех этих больных был выявлен ХРС с полипами. Отсутствие субъективного и объективного улучшения было зарегистрировано у 1 больной с аспириновой астмой, хотя она полностью соответствовала критериям включения в исследование.

Значительное уменьшение эозинофилии крови было зарегистрировано у всех больных уже после первого введения препарата, низкий уровень эозинофилов сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Такая же закономерность установлена и для уровня ЕСР в крови (см. табл. 2).

В нашем исследовании проведена оценка эффективности применения препарата реслизумаб у больных с тяжелой эозинофильной астмой и коморбидных форм ХРС.

При первичном исследовании наличие ХРС с полипами выявлено у 15 из 18 больных, у 3 больных имелись симптомы эозинофильного ХРС. Изменения околоносовых пазух на СКТ присутствовали в 100% случаев.

При оценке результатов лечения после 6 введений реслизумаба было отмечено как заметное улучшение контроля астмы, так и ослабление выраженности назальных симптомов. Улучшение качества жизни подтверждено результатами опросника SNOT-22, выявившего достоверное ослабление таких симптомов, как ринорея, затруднение носового дыхания, нарушение обоняния, нарушения сна. При наличии полипозного риносинусита у больных с тяжелой эозинофильной астмой получен более выраженный эффект ослабления симптомов астмы от применения реслизумаба, чем у больных без полипов. Аналогичная закономерность отмечена при ретроспективном анализе историй болезни 953 больных, проведенном S.F. Weinstein et al. [19]: у 16% больных исследуемой авторами группы неконтролируемая астма сочеталась с ХРС с полипами, у этих больных получено более существенное улучшение легочных показателей, чем у больных без полипов. Авторы делают вывод, что наличие полипов у больных с эозинофильной астмой позволяет прогнозировать положительный результат при лечении реслизумабом.

Улучшение, наблюдаемое у пациентов с ХРС с полипами и коморбидной астмой, свидетельствует о том, что реслизумаб воздействует на эозинофильное воспаление как нижних, так и верхних дыхательных путей. Результаты нашего клинического

исследования совпадают с выводами более ранних наблюдений [20].

Уменьшение объема полипов при эндоскопическом исследовании полости носа и уменьшение отека слизистой оболочки околоносовых пазух по результатам контрольной СКТ свидетельствуют о возможности обратного развития ремоделирования слизистой оболочки верхних дыхательных путей под влиянием таргетной терапии.

Мы получили клиническое улучшение у 80% больных по симптомам ХРС с полипами и у 77,8% – по астме, хотя все больные соответствовали существующим критериям отбора для проведения лечения реслизумабом [21]. На наш взгляд, для дальнейшего повышения эффективности лечения необходим поиск маркеров воспаления для более целенаправленного подбора биологических препаратов. Изучение цитокинового профиля воспаления выявляет патогенетические особенности различных фенотипов заболевания, однако в большинстве случаев проводится оценка системных показателей [22, 23, 24]. Исследования содержания цитокинов непосредственно в тканях полипов и слизистой оболочки носа позволяют определить значительно большее число эндотипов [5], чем отражено в современной классификации ХРС [5]. В настоящее время подобные исследования выходят за рамки возможностей практического здравоохранения. Дальнейшее изучение применения моноклональных антител должно выявить дополнительные клинические критерии отбора больных с ХРС с полипами для использования биологических препаратов.

Анализ и обобщение эффектов применения существующих биологических препаратов у больных с коморбидными заболеваниями может не только расширить показания к их назначению, но и выявить возможные преимущества при выборе препаратов для лечения различных форм эозинофильных хронических риносинуситов.

Выводы. Лечение препаратом реслизумаб больных с эозинофильной астмой и сопутствующими хроническим риносинуситом с полипами и эозинофильным хроническим риносинуситом приводит не только к улучшению контроля симптомов астмы, но и к значительному регрессу назальных симптомов.

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

1. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample / A.G. Hirsch, W.F. Stewart, A.S. Sundaresan [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72 (2). – P. 274–281.
2. Health-related quality of life and drug treatment satisfaction were low and correlated negatively with symptoms in patients having severe refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps / M. Okano, K. Kondo, M. Takeuchi [et al.] // *Allergology Int.* – 2021. – Vol. 70 (3). – P. 370–372.
3. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / C.A. Akdis, C. Bachert, C. Cingi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131(6). – P. 1479–1490.
4. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis / S.H. Cho, D.L. Hamilos, D.H. Han [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8. – P. 1505–1511.
5. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps / W.J. Fokkens, V.J. Lund, C. Hopkins [et al.] // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 58 (suppl. 29). – P. 1–464.
6. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, G. Vandeplass, T.J. Van Zele [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137 (5). – P. 1449–1456.
7. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities / M. Koennecle, L. Klimek, J. Mullol [et al.] // *Allergo J. Int.* – 2018. – Vol. 27 (2). – P. 56–65.
8. The link between chronic rhinosinusitis and asthma: A questionnaire-based study / C.C. Huang, C.H. Wang, C.H. Fu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95 (31). – P. 4294.
9. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps / T. Van Zele, G. Holtappels, P. Gevaert [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy*. – 2014. – Vol. 28 (3). – P. 192–198.
10. Current and future targeted therapies for severe asthma: Managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers / P. Santus, M. Saad, G. Damiani [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2019. – Vol. 146. – P. 104296.
11. *Corren, J.* New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma / J. Corren // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7 (5). – P. 1394–1403.
12. *Harada, N.* Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma / N. Harada, J. Ito, K. Takahashi // *Respiratory Investigation*. – 2021. – Vol. 59 (4). – P. 389–396.
13. Влияние реслизумаба на течение хронического риносинусита у больных с эозинофильной астмой / Н.В. Бойко, О.Е. Лодочкина, М.М. Кит [и др.] // *Вестник оториноларингологии*. – 2021. – Т. 86, № 2. – С. 43–48.
14. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma / P. Gevaert, L. Calus, T. Van Zele [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 31(1) – P. 110–116.
15. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial / C. Bachert, A.R. Sousa, V.J. Lund [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140 (4). – P. 1024–1031.
16. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review / N. Tsetos, J.K. Goudakos, D. Daskalakis [et al.] // *Rhinology*. – 2018. – Vol. 56 (1). – P. 11–21.
17. GINA 2019: a fundamental change in asthma management / H.K. Reddel, J.M. FitzGerald, E.D. Bateman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53. – P. 1901046.
18. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis / P. Gevaert, N. Van Bruaene, T.J. Cattaert [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128(5). – P. 989–995.
19. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps / S.F. Weinstein,

- R.K. Katial, P. Bardin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2019. – Vol. 7(2). – P. 589–596.
20. Máspero, J. Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: clinical trial evidence and future prospects / J. Máspero // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2017. – Vol. 11(8). – P. 311–325.
 21. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа / Н.М. Ненасева, С.Н. Авдеев, А.В. Емельянов [и др.] // *Пульмонология.* – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 515–528.
 22. Роль блокатора лейкотриеновых рецепторов в восстановлении носового дыхания у больных полипозным риносинуситом / Т.А. Машкова, А.Б. Мальцев, А.И. Неровный [и др.] // *Вестник оториноларингологии.* – 2017. – Т. 82, № 5. – С. 32–35.
 23. Содержание провоспалительных цитокинов в слюне детей с хроническим тонзиллитом / Н.В. Бойко, А.С. Ким, И.В. Стагниева [и др.] // *Вестник оториноларингологии.* – 2019. – Т. 84, № 3. – С. 26–31.
 24. Novel therapeutic approaches targeting endotypes of severe airway disease / M. De Filippo, M. Votto, A. Licari [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 1–14.
 11. Corren J. New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2019; 7 (5): 1394-1403.
 12. Harada N, Ito J, Takahashi K. Clinical effects and immune modulation of biologics in asthma. *Respiratory Investigation.* 2021; 59 (4): 389-396.
 13. Boiko NV, Lodochkina OE, Kit MM, et al. Vliyanie reslizumaba na techenie khronicheskogo rinosinusita u bol'nykh s eozinofil'noy astmoy [Impact of reslizumab on the course of chronic rhinosinusitis in patients with eosinophilic asthma]. *Vestnik Otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology].* 2021; 86 (2): 43-48.
 14. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (1): 110-116.
 15. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (4): 1024-1031.
 16. Tsetso N, Goudakos JK, Daskalakis D, et al. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology.* 2018; 56 (1): 11-21.
 17. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *European Respiratory Journal.* 2019; 53: 1901046.
 18. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (5): 989-995.
 19. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (2): 589-596.
 20. Máspero J. Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: clinical trial evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis.* 2017; 11 (8): 311–325.
 21. Nenasheva NM, Avdeev SN, Emel'yanov AV, et al. Reslizumab v lechenii bol'nykh tyazheloy bronkhial'noy astmoy eozinofil'nogo fenotipa [Reslizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma phenotype]. *Pul'monologiya [Pulmonology].* 2017; 27 (4): 515–528.
 22. Mashkova TA, Mal'tsev AB, Nеровny AI, et al. Rol' blokatora leykotrienovykh retseptorov v vosstanovlenii nosovogo dykhaniya u bol'nykh polipoznym rinosinusitom [The role of a leukotriene receptor antagonist in the restoration of the nasal breathing in the patients presenting with polypous rhinosinusitis]. *Vestnik Otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology].* 2017; 82 (5): 32-35.
 23. Boiko NV, Stagnieva IV, Kim AS, et al. Soderzhanie provospalitel'nykh tsitokinov v slyune detey s khronicheskim tonzillitom [Proinflammatory cytokine content in the saliva of children suffering from chronic tonsillitis]. *Vestnik Otorinolaringologii [Bulletin of Otorhinolaryngology].* 2019; 84 (3): 26-31.
 24. De Filippo M, Votto M, Licari A, et al. Novel therapeutic approaches targeting endotypes of severe airway disease. *Expert Rev Respir Med.* 2021; 9: 1-14.

REFERENCES

1. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy.* 2017; 72 (2): 274-281.
2. Okano M, Kondo K, Takeuchi M, et al. Health-related quality of life and drug treatment satisfaction were low and correlated negatively with symptoms in patients having severe refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergology Int.* 2021; 70 (3): 370-372.
3. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (6): 1479-1490.
4. Cho SH, Hamilos DL, Han DH, et al. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 1505-1511.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58 (sup 29): 1-464.
6. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (5): 1449-1456.
7. Koennecke M, Klimek L, Mullol J, et al. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int.* 2018; 27 (2): 56–65.
8. Huang CC, Wang CH, Fu CH, et al. The link between chronic rhinosinusitis and asthma: A questionnaire-based study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (31): 4294.
9. Van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, et al. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2014; 28 (3): 192–198.
10. Santus P, Saad M, Damiani G, et al. Current and future targeted therapies for severe asthma: Managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers. *Pharmacological Research.* 2019; 146: 104296.

МЕХАНИЗИРОВАННАЯ ОЧИСТКА И ДЕЗИНФЕКЦИЯ СЕКЦИОННЫХ ИНСТРУМЕНТОВ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКА КАК ОДИН ИЗ ЭТАПОВ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В БЮРО СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

ВАСИЛЬЕВ ДЕНИС ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6205-3760; канд. мед. наук, преподаватель кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 76, тел. 8 (843) 236-78-92, e-mail: medbiol@kpfu.ru

Реферат. Введение. Оценка самых трудоемких и опасных моментов в работе медицинского персонала показывает, что одним из них является очистка медицинских инструментов от загрязнений. То же касается и секционных инструментов, применяемых в работе бюро судебно-медицинской экспертизы при вскрытии трупов. Для решения этой проблемы в мировой практике все шире используется механизированная очистка за счет применения ультразвуковых моек. **Цель работы** – организация мойки и дезинфекции секционных инструментов механизированным способом с помощью ультразвуковых моек и оценка эффективности и качества очистки инструментария. **Материал и методы.** Был проанализирован опыт ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Татарстан» в организации и обеспечении мойки и дезинфекции секционных инструментов. Разработаны основные принципы работы и стандартные операционные процедуры для персонала танатологического отделения при применении механизированной мойки и при дезинфекции секционного инструментария в ультразвуковой мойке. Оценили эффективность внедренных мероприятий путем проведения санитарно-бактериологического исследования и проверки эффективности обработки инструментов с помощью ультразвука. **Результаты и их обсуждение.** Обеспечение безопасности персонала, работающего в экспертном учреждении, диктует необходимость механизации и автоматизации производственных процессов в области очистки и дезинфекции металлического инструментария. В этой связи разработаны и внедрены стандартные операционные процедуры для персонала на основе действующих нормативно-правовых документов. Далее оценивалась эффективность внедренных мероприятий. При проведении санитарно-бактериологического исследования в контрольной группе (до внедрения стандартных операционных процедур) в 15% проб были обнаружены бактерии группы кишечной палочки. Золотистый стафилококк ни в одной из проб не обнаружен. Все пробы, содержащие бактерии группы кишечной палочки, были в смывах, взятых с ножниц. В экспериментальной группе (после внедрения стандартных операционных процедур) во всех пробах бактерии группы кишечной палочки и золотистый стафилококк не были обнаружены. При оценке эффективности отмытки инструментов в ультразвуковой мойке 98,33% индикаторов SteriTEC для очистки инструментов достигли оптимального варианта. **Выводы.** Таким образом, внедрение современных механизированных способов обработки инструментов в деятельность лечебно-профилактических учреждений, в частности бюро судебно-медицинской экспертизы, позволяет значительно повысить качество очистки и дезинфекции металлических инструментов, участвующих в производстве экспертиз. Подобные новации должны сопровождаться комплексным подходом в решении санитарно-гигиенических задач и подкрепляться четкими рекомендациями и стандартными операционными процедурами для персонала.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, противоэпидемические мероприятия, ультразвуковая мойка, мойка и дезинфекция секционных инструментов, стандартная операционная процедура, эпидемиологическая безопасность.

Для ссылки: Васильев, Д.Е. Механизированная очистка и дезинфекция секционных инструментов с помощью ультразвука как один из этапов совершенствования противоэпидемических мероприятий в бюро судебно-медицинской экспертизы / Д.Е. Васильев // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.28–32. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).28-32.

MECHANIZED CLEANING AND DISINFECTION OF SECTIONAL INSTRUMENTS USING ULTRASOUND AS ONE OF THE STAGES OF IMPROVING ANTI-EPIDEMIC MEASURES IN THE BUREAU OF FORENSIC MEDICINE

VASILIEV DENIS E. ORCID ID: 0000-0002-6205-3760; C. Med. Sci., teacher of the Department of preventive medicine of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 76, tel. 8 (843) 236-78-92, e-mail: medbiol@kpfu.ru

Abstract. Introduction. An analysis of the most time-consuming and dangerous tasks for medical personnel shows that one of them is the cleaning of medical instruments from contamination. The same applies to sectional instruments used in the operations of the Bureau of Forensic Medicine during autopsy of corpses. To solve this problem, mechanized cleaning through the use of ultrasonic cleaners is increasingly applied in global practice. **Aim.** The aim of the work was to organize the washing and disinfection of sectional instruments by mechanized method using ultrasonic washers and to evaluate the efficiency and quality of instrument cleaning. **Material and methods.** We analyzed the experience of the Republican Bureau of Forensic Medicine of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan in the organization

and provision of washing and disinfection of sectional instruments. We developed basic principles of operation and standard operating procedures for the personnel of thanatology department with regard to mechanized washing and disinfection of sectional instruments in ultrasonic washing. We evaluated the effectiveness of the implemented measures by conducting sanitary and bacteriological examination and by testing the effectiveness of ultrasound treatment of instruments. **Results and discussion.** Ensuring the safety of personnel working in the expert institution dictates the necessity of mechanization and automation of production processes in the area of cleaning and disinfection of metal instruments. In this regard, standard operating procedures for personnel based on the current regulatory documents were developed and implemented. The effectiveness of the implemented measures was further evaluated. Sanitary and bacteriological studies in the control group (before the implementation of standard operating procedures) revealed *E. coli* bacteria in 15% of the samples. *Staphylococcus aureus* was not detected in any of the samples. All samples containing *E. coli* group bacteria were in the washes taken from the scissors. In the experimental group (after implementation of standard operating procedures), *E. coli* and *Staphylococcus aureus* bacteria were not detected in all samples. When evaluating the efficiency of instrument washing in an ultrasonic washer, 98,33% of SteriTEC indicators for instrument cleaning reached the optimal variant. **Conclusion.** Thus, the introduction of modern, mechanized methods of instrument processing into the activities of medical and preventive treatment institutions, in particular forensic medicine bureaus, can significantly improve the quality of cleaning and disinfection of metal instruments involved in the performance of examinations. Such innovations must be accompanied by a comprehensive approach in solving sanitary and hygienic problems and be supported by clear guidelines and standard operating procedures for personnel.

Key words: forensic medical examination, anti-epidemic measures, ultrasonic washing, washing and disinfection of sectional instruments, standard operating procedure, epidemiological safety.

For reference: Vasilev DE. Mechanized cleaning and disinfection of sectional instruments using ultrasound as one of the stages of improving anti-epidemic measures in the Bureau of forensic medicine. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 28-32. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).28-32.

Введение. Оценка самых трудоемких и опасных моментов в работе медицинского персонала показывает, что одним из них является очистка медицинских инструментов от загрязнений. То же касается и секционных инструментов, применяемых в работе бюро судебно-медицинской экспертизы при вскрытии трупов. Для решения этой проблемы в мировой практике все шире используется механизированная очистка за счет применения ультразвуковых моек. Ультразвук помогает персоналу выполнять большую часть рутинного ручного труда, очищая труднодоступные участки изделий без применения органических растворителей. Ультразвуковая обработка применяется для тщательной и безопасной мойки широкого спектра медицинских изделий, для тонкой очистки медицинских устройств, предметов, требующих усиленной очистки, удаления загрязнений со стыков, щелей, просветов и других участков, которые трудно очистить другими методами [1, 2]. Основные преимущества очистки инструментов механизированным способом: 1) сведение к минимуму тактильного контакта рук медицинского персонала с обрабатываемым инструментарием (биологическая безопасность персонала); 2) возможность обработки большого объема инструментов за короткий промежуток времени (экономическая эффективность); 3) увеличение срока службы дорогостоящего инструментария за счет уменьшения его повреждения при обработке (экономическая эффективность); 4) повышение качества очистки труднодоступных мест у изделий сложной конфигурации [3].

Ультразвуковая установка механизированной очистки медицинских инструментов «предназначена для дезинфекции и предстерилизационной очистки инструментов и изделий медицинского назначения (особенно мелких, со сложной конфигурацией, колющих и режущих) от различных загрязнений в виде:

– водорастворимых и частично растворимых поллярных органических и неорганических соединений, таких как кровь, белок и т.п.;

– твердых и жидких пленок из масел и жиров растительного, минерального (новые инструменты) и животного происхождения;

– твердых осадков – пыли, костной ткани и т.п.;

– продуктов коррозии» [4].

Весь перечень вышеперечисленных видов загрязнения инструментов встречается и при проведении судебно-медицинских экспертиз, поэтому качественная механизированная очистка секционных инструментов является актуальной проблемой, которую легче всего решать с использованием ультразвуковых моечных аппаратов.

На сегодняшний день очистка с помощью ультразвука является самым современным способом глубокой очистки. В процессе работы ультразвуковой генератор создает высокочастотную электрическую энергию, которая с помощью систем пьезоэлектрических преобразователей трансформируется в механическую (ультразвуковые волны), которая затем поступает в ванну. Появляющиеся при этом миллионы маленьких пузырьков воздуха схлопываются и образуются заново за счет разницы в давлении, которое возникает при прохождении ультразвуковой волны сквозь жидкость. Создаются струйки жидкости, заряженные большой энергией, и за счет этого удаляются частицы грязи с поверхностей и даже из бороздок и отверстий очищаемых изделий. Такой инновационный метод позволяет также обеспечить высокое качество очистки и обеззараживания. Многократно облегчается дезинфекция колющих и режущих фрагментов. Ультразвуковая мойка во много раз повышает качество дальнейшей стерилизации инструментария автоклавированием, необходимым при препарировании.

I. Muqbil et al. (2005) отметили, что применение как химического воздействия, так и ультразвуковой очистки привело к большему уничтожению бактерий (снижение на 46,4–99,7%) [5]. По данным исследований, ультразвуковая очистка может значительно снизить количество присутствующих жизнеспособных организмов [6]. Активность дезинфицирующей

жидкости внутри ультразвуковой мойки остается неизменно высокой на протяжении всей процедуры. Это позволяет подобрать адекватную концентрацию раствора и использовать для него неагрессивные поверхностно-активные вещества. Для уничтожения микроорганизмов или, по крайней мере, для ограничения их активности до безопасного уровня используются чистящие растворы и дезинфицирующие средства. Существуют универсальные или целевые дезинфицирующие средства. Для проведения дезинфекции целесообразно их сочетание [7]. В бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ) используются несколько типов дезинфицирующих средств, и всем, кто с ними работает, следует четко знать, как правильно их использовать.

Цель работы – организовать мойку и дезинфекцию секционных инструментов механизированным способом с помощью ультразвуковых моек (на базе государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Татарстан» – ГАУЗ «РБСМЭ МЗ РТ») и оценить эффективность и качество очистки инструментария.

Материал и методы. Был проанализирован опыт ГАУЗ «РБСМЭ МЗ РТ» в организации и обеспечении мойки и дезинфекции секционных инструментов. Разработаны основные принципы работы и стандартные операционные процедуры для персонала танатологического отделения при применении механизированной мойки и при дезинфекции секционного инструментария в ультразвуковой мойке. Оценили эффективность внедренных мероприятий путем проведения санитарно-бактериологического исследования и проверки эффективности обработки инструментов с помощью ультразвука. Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10, Microsoft Excel 2010. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Одной из основных профилактических задач всех санитарно-гигиенических мероприятий при проведении судебно-медицинских экспертиз трупов является обеспечение безопасности персонала БСМЭ, в частности сотрудников танатологических подразделений, которым приходится контактировать с потенциально зараженным или заведомо инфицированным материалом при производстве судебно-медицинских экспертиз. Данный аспект приобретает актуальность особенно в случаях, когда экспертному исследованию в секционной подвергаются трупы неустановленных лиц, причина смерти которых неизвестна и отсутствует медицинская документация [8].

Правила по устройству и эксплуатации помещений патолого-анатомических отделений и моргов (от 20.03.1964 № 468-6, гл. III, п. 44) указывают, что инструменты подвергаются дезинфекции только после исследования трупа умершего от инфекционного заболевания, во всех остальных случаях промываются последовательно холодной, а затем горячей водой. Приказ МЗ РФ от 12.05.2010 № 346н (гл. III, п. 37) дополняет данные правила: «Секционный

инструментарий, использованный при исследовании трупа, помещают в специальный герметически закрывающийся контейнер с маркировкой. Для повторного использования эти инструменты очищают, высушивают и дезинфицируют в емкостях с дезинфицирующим раствором».

При работе с недостаточно обработанным и не продезинфицированным инструментом при проведении нескольких вскрытий подряд можно ожидать следующих негативных последствий:

- при заборе образцов тканей на гистологическую и генетическую экспертизы возможно получение «на выходе» смешанных образцов;
- при заборе образцов на вирусологическую и бактериологическую экспертизы возможен перенос микрофлоры с одного трупа на другой;
- недостаточная очистка инструмента, имеющего неровности или замковые части, вследствие чего могут оставаться кусочки тканей или костей трупа на инструменте от вскрытия к вскрытию;
- при повреждении кожных покровов эксперта высока вероятность попадания в кровь биологических тканей и жидкостей трупа через рану.

Все эти последствия могут существенно влиять на здоровье персонала и на качество результатов самой экспертизы. Также к негативным факторам, влияющим на качество обработки инструментов, относится наличие «персональных» секционных наборов. В данном случае на первое место выходит человеческий фактор, при котором каждый эксперт или санитар сам обрабатывает свои инструменты и несет за это ответственность. Регламент обработки и ответственность за него не освещены в БСМЭ в нормативных документах.

С учетом вышеизложенных фактов в БСМЭ МЗ РТ были приняты следующие управленческие решения:

- 1) введена обязательная процедура мойки и дезинфекции всех инструментов, принимавших участие как во вскрытии, так и в отборе проб для различных экспертиз, после каждого вскрытия независимо от причины смерти;
- 2) введена централизованная мойка и дезинфекция всех секционных инструментов, т. е. у экспертов не стало «персональных» секционных наборов инструментов;
- 3) произведен закуп ультразвуковых моек для дезинфекции и предстерилизационной обработки секционных инструментов. Были закуплены следующие модели: Elmasonic S900H и Elmasonic S300H (производство Германия);
- 4) разработаны стандартные операционные процедуры (СОП) для дезинфекции и предстерилизационной обработки секционных инструментов механизированным способом в ультразвуковых мойках и СОП для оценки эффективности очистки инструментов в ультразвуковой мойке.

С учетом специфики работы танатологического отделения, размера и конфигурации используемых при проведении экспертиз секционных инструментов к ультразвуковому оборудованию при формировании закупа предъявлялись следующие требования:

– наличие всех разрешительных документов (регистрационное удостоверение, сертификат соответствия Госстандарту России, инструкция по эксплуатации на русском языке);

– корпус и резервуар мойки для обработки инструментов должны быть выполнены из нержавеющей стали;

– объем ванны – не менее 28 литров;

– наличие дренажа отработанной жидкости;

– наличие функции дегазирования для эффективного дегазирования чистящей жидкости.

Ультразвуковая мойка с подобными характеристиками лучше всего подходит для решения задач по очистке и дезинфекции секционных инструментов и способна справляться с повышенным инструментотоком.

Для оценки эффективности очистки инструментов проводились следующие мероприятия:

1. Забор проб с поверхностей инструментов и с замковых частей в рамках производственного контроля на золотистый стафилококк (*S. aureus*) и бактерии группы кишечной палочки (БГКП). Отбор проб проводился по методическим указаниям МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях».

2. Проводилась оценка эффективности отмывки инструментов в ультразвуковой мойке с помощью индикаторов контроля эффективности очистки инструментов во время дезинфекции и предстерилизационной подготовки.

Результаты санитарно-бактериологических исследований. В период с 03.02.2021 по 18.06.2021 на базе танатологического отделения РБСМЭ МЗ РТ было отобрано 90 проб с поверхностей наиболее часто используемых при производстве экспертиз секционных инструментов (лотки, ножи, ножницы).

Все пробы забирались после обработки и дезинфекции инструментов после вскрытия. С 40 проб (контрольная группа – 44,4%) смывы проводились с инструментов, которые подвергались обработке по следующему принципу: после проведения экспертизы или в конце смены каждый санитар обрабатывал инструменты только того эксперта, с которым работал на смене. То есть работа велась по модели: индивидуальная и децентрализованная обработка инструментов ручным способом. Далее после промывки и сушки с этих инструментов брались смывы.

С 50 проб (экспериментальная группа – 55,6%) смывы проводились с инструментов, которые подвергались обработке по следующему принципу: после проведения экспертизы или в конце смены инструменты после первичной дезинфекции промывались проточной водой и далее согласно соответствующему СОПу подвергались дезинфекции и предстерилизационной обработке в ультразвуковой мойке (инструменты с замковыми частями клались в дезинфицирующий раствор в раскрытом виде). Далее, после промывки и сушки с этих инструментов брались смывы.

Бактериологическое исследование микробной обсемененности объектов внешней среды предусматривает определение стафилококков и бактерий

группы кишечных палочек. Отбор проб с поверхностей инструментов осуществлялся методом смывов. Взятие смывов производилось стерильными ватными тампонами, вмонтированными в пробирки. Для увлажнения тампонов в пробирки наливают по 2,0 мл стерильной 0,1% пептонной воды с добавлением нейтрализаторов дезинфицирующих средств [9]. В контрольной группе в 15% проб были обнаружены БГКП. Золотистый стафилококк ни в одной из проб не обнаружен. Все пробы, содержащие БГКП, были в смывах, взятых с ножниц. В экспериментальной группе во всех пробах БГКП и золотистый стафилококк не обнаружены.

Результаты оценки эффективности отмывки инструментов в ультразвуковой мойке. Для оценки эффективности отмывки инструментов в ультразвуковой мойке использовались индикаторы производства компании «СтериТек Продактс Мфг., Ко., Инк.» (SteriTec Products Mfg., Co., Inc., США) под названием «Индикатор SteriTEC для очистки инструментов Wash Checks U» (артикул WC 108). Данные индикаторы предназначены для определения эффективности очистки медицинских инструментов в ультразвуковых мойках. Индикаторы имеют всю разрешительную документацию для использования данной продукции на территории РФ. Визуальный контроль индикаторов осуществлялся сразу же после окончания моечного цикла в ультразвуковой мойке. Было проведено 180 оценок эффективности отмывки инструментов в ультразвуковой мойке, модель Elmasonic S900H. В 98,33% случаях был достигнут оптимальный вариант. В 1,67% случаев на индикаторах имел место недостаточный результат очистки, вследствие чего вся партия инструментов в соответствии с разработанным СОПом подвергалась повторной обработке в ультразвуке до достижения оптимального варианта. После повторной обработки инструментов плохих и недостаточных результатов не наблюдалось.

Выводы. Оценивая результаты санитарно-бактериологических исследований и эффективности отмывки инструментов в ультразвуковой мойке, можно с уверенностью утверждать, что принятый алгоритм обработки секционных инструментов в БСМЭ МЗ РТ наиболее правильный: 1) промывка инструментов под холодной и горячей водой, ручная механическая очистка от наиболее крупных органических загрязнений и далее – первичная дезинфекция у секционного стола; 2) промывка под проточной водой и далее – дезинфекция и предстерилизационная очистка в ультразвуковой мойке; 3) промывка и сушка инструментов. Положительные пробы на БГКП наблюдались только в смывах, взятых с инструментов со сложной конфигурацией (ножницы), соответственно, можно сделать вывод, что в большей степени на качество мойки и дезинфекции инструментов ручным способом влияет «человеческий фактор». Данный фактор полностью нивелировался, когда инструменты подвергались обработке с помощью ультразвукового моечного оборудования.

Таким образом, внедрение современных, механизированных способов обработки инструмен-

тов в деятельность лечебно-профилактических учреждений, в частности БСМЭ, позволяет значительно повысить качество очистки и дезинфекции металлических инструментов, участвующих в производстве экспертиз. Подобные новации должны сопровождаться комплексным подходом в решении санитарно-гигиенических задач и подкрепляться четкими рекомендациями и СОПами для персонала, а также контролем за его деятельностью и оценкой качества работы самого оборудования.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bloodborne viral pathogen contamination in the era of laboratory automation / A. Bryan, L. Cook, E.E. Atienza [et al.] // Clin Chem. – 2016. – Vol. 62. – P. 973–981.
2. Kovach, S.M. Research: Ensuring cavitation in a medical device ultrasonic cleaner / S.M. Kovach // Biomed. Instrum. Technol. – 2019. – Vol. 53 (4). – P. 280–285.
3. Соломай, Т. В Предстерилизационная очистка изделий медицинского назначения как этап обеспечения биологической безопасности пациентов и персонала / Т.В. Соломай // Санэпидконтроль. Охрана труда. – 2015. – № 3. – С. 58–63.
4. Предстерилизационная очистка и ультразвук // Медицинская панорама. – № 6 (июнь). – 2005. – URL: <https://www.plaintest.com/miscellaneous/sterilization-cleaning>
5. Antimicrobial activity of ultrasonic cleaners / I. Muqbil, F.J. Burke, C.H. Miller, C.J. Palenik // J. Hosp. Infect. – 2005. – Vol. 60 (3). – P. 249–255.
6. Physical and chemical effects of acoustic cavitation in selected ultrasonic cleaning applications / N.S. Yusof, B. Babgi, Y. Alghamdi [et al.] // Ultrason Sonochem. – 2016. – Vol. 29. – P. 568–576.
7. Федеральные клинические рекомендации по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях / Н.В. Шестопалов [и др.]; М-во здравоохранения Российской Федерации, Нац. ассоц. специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ). – Москва: Ремедиум Приволжье, 2015. – 56 с.
8. Возможности совершенствования противоэпидемических мероприятий в бюро судебно-медицинской экспертизы на основе подходов менеджмента качества / М.И. Тимерзянов, Р.М. Газизянова, А.Х. Низамов, П.В. Минаева // Судебно-медицинская экспертиза. – 2020. – Т. 63, вып. 3. – С. 40–44. DOI: 10.17116/sudmed20206303140

9. Методические указания МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроль стерильности в лечебных организациях».

REFERENCES

1. Bryan A, Cook L, Atienza EE, et al. Bloodborne viral pathogen contamination in the era of laboratory automation. Clin Chem. 2016; 62: 973-981.
2. Kovach SM. Research: Ensuring cavitation in a medical device ultrasonic cleaner Biomed Instrum Technol. 2019; 53 (4): 280-285.
3. Solomay TV. Predsterilizacionnaya ochistka izdeliy medicinskogo naznacheniya kak etap obespecheniya biologicheskoy bezopasnosti pacientov i personala [Presterilization cleaning of medical devices as a stage of ensuring the biological safety of patients and staff]. Sanepidcontrol i ohrana truda [Sanepidcontrol and labor protection]. 2015; 3: 58-63.
4. Predsterilizacionnaya ochistka i ultrasvuk [Pre-sterilization cleaning and ultrasound]. Medicinskaya panorama [Medical panorama]. 2005; 6. <https://www.plaintest.com/miscellaneous/sterilization-cleaning>
5. Muqbil I, Burke FJ, Miller CH, Palenik CJ. Antimicrobial activity of ultrasonic cleaners. J Hosp Infect. 2005; 60 (3): 249-255.
6. Yusof NS, Babgi B, Alghamdi Y, et al. Physical and chemical effects of acoustic cavitation in selected ultrasonic cleaning applications. Ultrason Sonochem. 2016; 29: 568-576.
7. Shestopalov NV, Panteleeva LG, Sokolova NF, et al. Federalnie klinicheskie rekomendacii po vboru himicheskikh sredstv dezinfekcii i sterilizacii dlya ispolzovania v medecinskikh organizacijah ; Nacionalnaya associaciya specialistov po kontroly infekcii cvyazannih s okazaniem medicinskoj pomoshi [Federal clinical recommendations on the choice of chemical means of disinfection and sterilization for use in medical organizations; National Association of Specialists in the Control of Infections associated with the provision of medical care]. Moskva: Remedium Privolzh'ye [Moscow: Remedium Volga region]. 2015; 56 p.
8. Timerzyanov MI, Gazizyanova RM, Nizamov AKh, Minaeva PV. Vozmognosti sovershenstvovaniya protivopidemiceskikh meropriyati v byuro sudebno-medicinskoj ekspertizi na osnove podhodov menedgmenta kachestva [Possibilities of improvement of anti-epidemic events at forensic medical institution on the basis of quality management approaches]. Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Sudebno-meditsinskaya ekspertiza]. 2020; 63 (3): 40-44. DOI: 10.17116/sudmed20206303140.
9. Metodicheskie ukazania MUC 4.2.2942-11 «Metodi sanitarno-bakteriologicheskikh issledovanyi obyektov okrugayushey sredy, vozduha i control sterilnosti v lechebnuyh organizacijah» [Methodological Guidelines of the MUC 4.2.2942-11 «Methods of sanitary and bacteriological studies of environmental objects, air and sterility control in medical organizations»].

ИЗМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ С ГИНГИВИТОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ И БЕНТОНИТОВОЙ ГЛИНЫ

ДОВБНЯ ЖАННА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1544-2384; канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Россия, 295006, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, e-mail: zhannulka1@mail.ru

ГОЛОВСКАЯ ГАЛИНА ГРИГОРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7060-9581; канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры биохимии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Россия, 295006, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

ГАЛКИНА ОЛЬГА ПЕТРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8153-0999; докт. мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики стоматологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Россия, 295006, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

ТЕР-ПОГОСЯН ДАВИД АЗНАВУРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4474-0070; студент II курса стоматологического факультета Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Россия, 295006, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

АБЛАЕВ КЕМРАН ДЛЯВЕРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2378-7227; студент II курса стоматологического факультета Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Россия, 295006, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

АБЛАЕВ КЕМАЛ ДЛЯВЕРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8268-7093; студент II курса стоматологического факультета Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Россия, 295006, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Реферат. Введение. Вопросы профилактики и лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта у детей остаются актуальными проблемами стоматологии. Это обусловлено возрастающим распространением патологии в ранние возрастные периоды. Сроки ремиссии заболеваний у детей непродолжительны. Поэтому лечебно-профилактические мероприятия патологии тканей пародонта у такого контингента должны быть направлены в первую очередь на регуляцию системы неспецифической защиты на местном уровне. Компонентами системы являются секреторный иммуноглобулин А, лизоцим и модифицированный альбумин. Использование в качестве регуляторов средств природного происхождения позволяет оптимизировать схемы лечения и снизить аллергические реакции. **Цель исследования** – изучить эффективность комплекса для аппликаций на десну, состоящего из средств природного и минерального происхождения Крымского месторождения, в регуляции местного иммунитета рта у детей с хроническим катаральным гингивитом. **Материал и методы.** Обследовано 28 детей в возрасте 11–12 лет с хроническим катаральным гингивитом средней степени тяжести. Контрольная группа – 12 здоровых детей аналогичного возраста. В лечении хронического катарального гингивита использовали аппликации фитопрепаратов на десну ежедневно в течение 20 мин, № 10. Комплекс для аппликаций – эфирные масла мяты, сосны, фенхеля, эвкалипта (1:1:1:1) на основе бентонитовой глины (10:1). В динамике определяли клинические и лабораторные показатели. Статистическую обработку проводили стандартным методом вариационной статистики. Сравнение средних показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Критерием эффективности лечения явилась положительная динамика параклинических индексов ($p < 0,001$). Показатели орального дисбиоза снижались и достигали значений микробиоценоза рта здоровых детей. Содержание sIgA увеличилось в 1,8 раза ($p < 0,001$). Уровень активности лизоцима слюны повысился в 1,7 раза ($p < 0,001$) и достиг нормы. Концентрация модифицированного альбумина снизилась в 1,6 раза. **Выводы.** Включение в схему лечения хронического катарального гингивита у детей аппликаций комбинации эфирных масел на основе бентонитовой глины Крымского месторождения способствует выраженному купированию признаков воспаления в десне. Предложенный комплекс обладает патогенетической направленностью в лечении хронического катарального гингивита, что подтверждается выраженной динамикой показателей неспецифического иммунитета.

Ключевые слова: дети, гингивит, лечение, природные факторы, эфирные масла, бентонитовая глина.

Для ссылки: Довбня, Ж.А. Изменение факторов неспецифической защиты ротовой полости у детей с гингивитом на фоне применения эфирных масел и бентонитовой глины / Ж.А. Довбня, Г.Г. Головская, О.П. Галкина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.33–37. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).33-37.

CHANGES OF FACTORS OF NON-SPECIFIC PROTECTION OF THE ORAL CAVITY IN CHILDREN WITH GINGIVITIS AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF ESSENTIAL OILS AND BENTONITE CLAY

DOVBNYA ZHANNA A., ORCID ID: 0000-0002-1544-2384; C. Med. Sci., associate professor of the Department of dentistry of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Russia, 295006, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin av., 5/7, e-mail: zhannulka1@mail.ru

GOLOVSKAYA GALINA G., ORCID ID: 0000-0001-7060-9581; C. Bio. Sci., senior lecturer of the Department of biochemistry of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Russia, 295006, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin av., 5/7

GALKINA OLGA P., ORCID ID: 0000-0002-8153-0999; D. Med. Sci., associate professor, the Head of the Department of dentistry of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Russia, 295006, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin av., 5/7

TER-POGOSYAN DAVID A., ORCID ID: 0000-0003-4474-0070; second-year student of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Russia, 295006, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin av., 5/7

ABLAEV KEMRAN D., ORCID ID: 0000-0002-2378-7227; second-year student of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Russia, 295006, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin av., 5/7

ABLAEV KEMAL D., ORCID ID: 0000-0001-8268-7093; second-year student of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Russia, 295006, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin av., 5/7

Abstract. Introduction. The prevention and treatment of inflammatory periodontal disease in children remains a topical issue in dentistry. This is due to the increasing prevalence of this disease in the early age groups. Remission periods of diseases in children are short. Therefore, treatment and preventive measures of periodontal tissue diseases in this population should be primarily focused on the regulation of nonspecific protection system at the local level. The components of the system are secretory immunoglobulin A, lysozyme and modified albumin. Using means of natural origin as regulators will allow to optimize treatment regimens and reduce allergic reactions. **Aim.** The aim of the study was to study the effectiveness of the complex for applications to the gingiva, consisting of means of natural and mineral origin of the Crimean deposit, in the regulation of local oral immunity in children with chronic catarrhal gingivitis. **Material and methods.** Twenty-eight children aged 11–12 years with moderate chronic catarrhal gingivitis were examined. The control group consisted of 12 healthy children of the same age. We used applications of phytopreparations on the gingiva in the treatment of chronic catarrhal gingivitis daily for 20 minutes, № 10. Complex for applications was essential oils of peppermint, pine, fennel, eucalyptus (1:1:1:1) on the basis of bentonite clay (10:1). Clinical and laboratory parameters were determined in the dynamics. Statistical processing was performed using the standard method of variation statistics. Comparison of the mean indices was conducted using Student's t-criterion. Differences were considered reliable at $p < 0,05$. **Results and discussion.** The criterion for the effectiveness of treatment was the positive dynamics of paraclinical indices ($p < 0,001$). Indicators of oral dysbiosis decreased and reached values of oral microbiocenosis of healthy children. The content of sIgA increased 1,8 times ($p < 0,001$). The level of salivary lysozyme activity increased 1,7 times ($p < 0,001$) and reached normal values. The concentration of modified albumin decreased 1,6-fold. **Conclusion.** Inclusion of applications of the combination of essential oils based on bentonite clay of the Crimean deposit into the plan of treatment of chronic catarrhal gingivitis in children contributes to a pronounced relief of the signs of inflammation in the gingiva. The proposed complex has a pathogenetic orientation in the treatment of chronic catarrhal gingivitis, which is confirmed by the pronounced dynamics of nonspecific immunity parameters.

Key words: children, gingivitis, treatment, natural factors, essential oils, bentonite clay.

For reference: Dovbnaya ZhA, Golovskaya GG, Galkina OP, Ter-Pogosyan DA, Ablaev KD, Ablaev KD. Change of factors of non-specific protection of the oral cavity in children with gingivitis against the background of the use of essential oils and bentonite. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 33-37.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).33-37.

Введение. Вопросы профилактики и лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта у детей остаются актуальными проблемами стоматологии. Это обусловлено неуклонно возрастающим распространением патологии в ранние возрастные периоды, а также непродолжительными сроками ремиссии [1].

Общеизвестно, что при воспалении тканей пародонта в ротовой полости отмечается увеличение количества патогенной микрофлоры, происходит изменение уровней локальных факторов неспецифической защиты. Ведущая роль в защите слизистой оболочки рта от микробного воздействия отводится таким белкам, как иммуноглобулин А и лизоцим. Иммуноглобулин А является основным классом антител, он обеспечивает первую линию защиты. В слюне содержится специфическая секреторная форма иммуноглобулина А, уникальная по своим структурно-функциональным особенностям; sIgA – основной маркер состояния местного иммунитета [2]. Этот белок связывает бактерии, подавляет их адгезию на слизистой оболочке рта, снижает адсорбцию и репродукцию вирусов в эпителиальных клетках слизистых оболочек, блокирует их проникновение во внутреннюю среду организма. Антибактериальное действие sIgA проявляется в сочетании с лизоцимом [3, 4].

Лизоцим – внеклеточный фермент, принадлежащий к группе веществ неспецифического иммуните-

та, обладает бактериостатическим эффектом за счет гидролиза гликопротеина клеточной стенки бактерий, что приводит к изменению проницаемости мембраны. Фермент обладает противовоспалительным действием, сорбционными свойствами в отношении микрофлоры, способствует репарации тканей, нейтрализует некоторые микробные токсины, повышает фагоцитарную активность лейкоцитов, активирует комплемент и стимулирует антителолиз [5, 6].

К неспецифическим факторам защиты относятся и альбумин, который поступает в слюну из крови путем трансудации и участвует в обороне организма от вредных воздействий, адсорбирует патологические метаболиты, имеющие место при воспалительных заболеваниях пародонта. Присоединение к данному белку токсических агентов сопровождается гетерогенным конформационным переходом определенной доли молекул альбумина в структурно-измененную молекулу, так называемую модифицированную форму (Ам), что является самой ранней защитной реакцией организма [7]. Модификация альбумина играет роль преиммунитета, обеспечивая защиту организма в минимальные сроки с запуском последующих каскадных механизмов. В результате активируются стрессовые гены и через протеолитическую систему, в частности убиквитин, катализируется протеолиз модифицированного белка, происходит активация макрофагов, «включается» в действие мощная система иммунитета [8, 9].

Дефицит защитных белков рта обуславливает обострение хронического воспалительного процесса, протекающего в тканях пародонта, а также способствует «утяжелению» степени патологии. Учитывая возраст контингента, при разработке лечебно-профилактических мероприятий патологии тканей пародонта, направленных на регуляцию системы неспецифической защиты на местном уровне, актуальным представляется использование средств природного происхождения. Применение природных факторов Крымского региона в детской стоматологической практике единично рассматривалось у детей с фоновой патологией [10–12] и функциональными изменениями [13].

Цель исследования – изучить эффективность комплекса для аппликаций на десну, состоящего из средств природного и минерального происхождения Крымского месторождения, в регуляции местного иммунитета рта у детей с хроническим катаральным гингивитом.

Материал и методы. Нами было обследовано 28 детей в возрасте 11–12 лет с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) средней степени тяжести (группа наблюдения). Контрольную группу составили 12 практически здоровых детей без фоновых заболеваний, не имеющих клинических признаков патологии тканей пародонта.

Оказание стоматологической помощи детям проводилось в соответствии с общепринятыми протоколами. Дополнительно в курс лечения ХКГ мы включили разработанную комбинацию средств природного и минерального происхождения Крыма – эфирные масла мяты, сосны, фенхеля, эвкалипта (в соотношении 1:1:1:1) в комплексе с бентонитовой глиной (10:1). Аппликации на десну проводили ежедневно в течение 20 мин, курс лечения составлял 10 процедур [14]. Композиция, благодаря составляющим компонентам, обладает противовоспалительным, антимикробным, иммуномодулирующим действием, улучшает клеточный метаболизм, микроциркуляцию и процессы регенерации [15].

Родители детей, проходивших курс лечения ХКГ по предложенной схеме, давали письменное со-

гласие в соответствии со статьей 20 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011.

До начала и после окончания лечения ХКГ проводили клинические и лабораторные исследования.

Уровень гигиены рта определяли по индексу Грина – Вермиллиона. Состояния тканей пародонта оценивали по индексу воспаления десны РМА (в модификации С. Парма) и индексу кровоточивости зубодесневых сосочков по Saxer и Muhlemann (PBI). Оценку факторов неспецифической защиты рта осуществляли по содержанию в ротовой жидкости лизоцима, модифицированного альбумина и секреторного sIgA [16–18]. Уровень микробного обсеменения на локальном уровне определяли по степени дисбиоза (СД) [16].

Для исследования брали образцы смешанной нестимулированной слюны. Забор слюны проводили утром натощак. Предварительно дети ополаскивали рот 0,9% изотоническим раствором NaCl. Затем в течение 10 мин собирали слюну в сухую пробирку в количестве 5 мл.

Статистическую обработку проводили стандартным методом вариационной статистики. Сравнение средних показателей проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные исследования представлены в *таблице*.

До начала лечения гигиеническое состояние рта у детей с ХКГ определялось на «неудовлетворительном» уровне. Значение показателя характеризовалось как «высокое» и в 4,64 раза превышало ($p < 0,001$) аналогичный показатель детей контрольной группы. Как следствие, из-за низкого уровня гигиены рта в группе наблюдения отмечалось повышение СД в 3,76 раза ($p < 0,01$). Микробиоциотический дисбаланс, несомненно, приводил к реактивным изменениям локального иммунитета, что нашло свое отражение в изучаемых биохимических показателях. Так, было отмечено снижение синтеза определяющего иммунологического фактора при ХКГ – sIgA. Количественное содержание его определялось до-

Оценка изменений параклинических индексов и биохимических показателей ротовой жидкости у детей 11–12 лет с хроническим катаральным гингивитом после курса лечения

Evaluation of changes in paraclinical indices and biochemical indices of oral fluid in 11–12-year-old children with chronic catarrhal gingivitis and after treatment

Показатель	Группа наблюдения (n=28)		Контрольная группа (n=10)
	Исходный уровень	После лечения	
Параклинические индексы			
Индекс гигиены Грина – Вермиллиона, баллы	1,81±0,28	0,41±0,17	0,39±0,04
Индекс РМА, %	31,28±0,11	9,51±0,8, $p < 0,001$	0
Индекс кровоточивости, баллы	1,96±0,2	0,37±0,05, $p < 0,001$	0
Биохимические показатели			
СД, ед.	3,76±0,31	1,1±0,08, $p < 0,001$	1,0±0,1
sIgA, мкг/мл	68,1±2,1	120,1±1,6, $p < 0,001$	119,1±1,2
Лизоцим, ед/мл	0,022±0,002	0,038±0,004, $p < 0,001$	0,04±0,002
Модифицированный альбумин, % от количества альбумина	17,14±0,81	10,85±0,83, $p < 0,001$	10,8±0,69

Примечание: *p* – достоверность отличий по сравнению с показателем до лечения.

стоверно меньше ($p < 0,001$), чем в группе здоровых лиц. Активность неспецифического фактора защиты лизоцима была снижена аналогично – в 1,75 раза меньше по сравнению с практически здоровыми детьми. Значение Ам определялось повышенным в 1,59 раза в сопоставлении с контрольной группой.

После проведенного лечения ХКГ с использованием предложенной комбинации смеси эфирных масел и бентонитовой глины Крымского месторождения наблюдалась положительная динамика всех изучаемых показателей.

Установлено, что индекс гигиены рта снизился на 77,35%. Достигнув «низких» значений, он соответствовал «хорошему» уровню. Можно предположить, что высокая динамичность показателя связана не только с освоением детьми стоматологических навыков, но и с саногенным эффектом предложенного комплекса, способным замедлять скорость образования зубного налета.

Степень воспаления десны и кровоточивость зубодесневых сосочков снизились на 69,6% и 81,12% соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствовало о восстановлении структуры, проницаемости и функциональной активности сосудов микроциркуляторного русла. Купирование воспалительного процесса в десне объяснимо как с позиции противовоспалительного действия эфирных масел (в частности, мяты и фенхеля), использованных для аппликации в композиции, так и вследствие применения в качестве основы бентонитовой глины – вещества, способного нормализовать кислотно-щелочное равновесие и компенсировать ацидоз в очаге воспаления. Редукция биохимических показателей при использовании предложенного природного комплекса в лечении ХКГ также была значимо динамична.

Оральный дисбиоз снизился и достиг показателя микробиоценоза ротовой полости здоровых детей. Это явилось отражением изменения дисбаланса микробных ассоциаций в сторону физиологического соотношения (качественного и количественного). Мы рассматриваем это как результат избирательного антисептического действия эфирных масел (эвкалипта, сосны) и селективного сорбирующего эффекта бентонитовой глины, способной поглощать токсины и шлаки, сохраняя естественную микрофлору.

Уровни факторов локальной защиты после окончания лечения ХКГ по предложенной нами схеме достигали уровней физиологической нормы: sIgA повысился на 76,36%, лизоцим – на 72,73%. Снижение Ам на 36,7% свидетельствовало об уменьшении количества продуктов распада в тканях десны, а также нормализации метаболических процессов в эпителиоцитах и, как следствие, стабилизации структуры альбумина, показатели которого достигли уровня контрольных величин. Данные изменения обусловлены суммарной антиоксидантной активностью и комплексным иммуномодулирующим эффектом сочетанного использования эфирных масел и бентонитовой глины.

Выводы. Включение в схему лечения ХКГ у детей аппликаций комбинации эфирных масел на основе бентонитовой глины Крымского месторождения способствует выраженному купированию признаков

воспаления в десне. Предложенный комплекс обладает патогенетической направленностью в лечении ХКГ, что подтверждается выраженной динамикой показателей неспецифического иммунитета. С целью определения стойкости полученного эффекта необходимы дальнейшие наблюдения по изучаемым показателям.

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

1. Ковалевский, А.М. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы). Часть 1 / А.М. Ковалевский, В.А. Ковалевский // Институт стоматологии. – 2017. – № 4. – С.88–90.
2. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases / M.Jr. Taba, J. Kinney, A.S. Kim [et al.] // Dent. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 49. – P.551–571.
3. Овсянников, В.Г. Лизоцим – грани возможного / В.Г. Овсянников, Ю.Е. Торопкина, В.В. Краскевич // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С.147–148.
4. Lee, Y.H. Saliva an emerging biofluid for early detection of diseases / Y.H. Lee, D.T. Wong // Am. J. Dent. – 2009. – Vol. 22. – P.241–248.
5. Дорофейчук, В.Г. Механизм защитной функции лизоцима: фундаментальное и прикладное знание / В.Г. Дорофейчук // Нижегородский медицинский журнал. – 1996. – № 2. – С.9–13.
6. Suppressive effects of lysozyme on polyphosphate mediated vascular inflammatory responses / J. Chung, S-K. Ku, S. Lee [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Comm un. – 2016. – Vol. 474 (4). – P.715–721.
7. Троицкий, Г.В. Инвертированный метод обработки электрофореграмм для выявления модифицированного альбумина / Г.В. Троицкий, С.Н. Борисенко, Г.А. Касьмова // Лабораторное дело. – 1986. – № 4. – С.220–231.
8. Антонова, И.Н. Связь показателей местной неспецифической и иммунной защиты с pH ротовой жидкости у молодых пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / И.Н. Антонова, Е.В. Косова, О.Н. Останина // Пародонтология. – 2015. – № 77 (4). – С.45–48.
9. A highly efficient modified human albumin signal peptide to secrete proteins in cells derived from different mammalian species / C. Attallah, M. Etcheverrigaray, R. Kratje [et al.] // Protein Expr. Purif. – 2017. – № 132. – P.27–33.
10. Терапевтическая ценность биорезонансной стимуляции и «малой» бальнеотерапии в оказании стоматологической помощи больным ювенильным ревматоидным артритом на этапе реабилитации / Н.Н. Каладзе, О.П. Галкина, С.Г. Безруков [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – Т. 24, № 1. – С.14–19.
11. Галкина, О.П. Использование пелоида и рапы Сакского озера в оказании стоматологической помощи детям, страдающим ревматоидным артритом / О.П. Галкина // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 2 (61). – С.54–57.
12. Полещук, О.Ю. Оптимизация подходов к лечению детей с гингивитом, страдающих бронхиальной астмой, находящихся в санаторно-курортных условиях / О.Ю. Полещук

- щук, К.Н. Каладзе, О.П. Галкина // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 83.
13. Довбня, Ж.А. Изменения биохимических показателей ротовой жидкости у девочек пубертатного возраста с хроническим катаральным гингивитом под влиянием фитотерапии / Ж.А. Довбня, Г.Г. Головская, О.П. Галкина // Тенденции развития науки и образования. – 2020. – № 64-2. – С. 30–32.
 14. Деньга, О.В. Применение комбинации эфирных масел и бентонитовой глины в комплексном лечении детей с хроническим катаральным гингивитом / О.В. Деньга, Ж.А. Довбня, Г.Г. Головская // Медицинские новости. – 2015. – № 1 (244). – С. 46–49.
 15. Довбня, Ж.А. Влияние композиции эфирных масел на морфоструктуру тканей десны при экспериментальном гингивите / Ж.А. Довбня, Г.Г. Головская, О.П. Галкина // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 79–82.
 16. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.]. – Киев: ГФЦ, 2007. – 22 с.
 17. Довбня, Ж.А. Уровень модифицированного альбумина в слюне у детей с хроническим катаральным гингивитом / Ж.А. Довбня, Г.Г. Головская // Вісник стоматології. – 2011. – № 2. – С. 98–100.
 18. Диагностическое значение определения концентрации иммуноглобулинов в секрете ротовой полости / Е.В. Троицкая, И.П. Корюкина, Т.Ю. Цветкова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. XXVIII, № 3. – С. 75–79.
- ## REFERENCES
1. Kovalevskij AM, Kovalevskij VA. Etiologiya i patogenez vospalitel'nyh zabolevanij parodonta (obzor literatury), Chast 1 [Etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases (literature review), Part 1]. Institut stomatologii [Institute of Dentistry]. 2017; 4: 88-90.
 2. Taba MJr, Kinney J, Kim AS, et al. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. Dent Clin North Am. 2005; 49: 551-571.
 3. Ovsyannikov VG, Toropkina YuE, Kraskevich VV. Lizocim – grani vozmozhnogo [Lysozyme-the edges of the possible]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2020; 3: 147-148.
 4. Lee YH, Wong DT. Saliva an emerging biofluid for early detection of diseases. Am J Dent. 2009; 22: 241-248.
 5. Dorofejchuk VG. Mekhanizm zashchitnoj funkicii lizocima: fundamental'noe i prikladnoe znanie [The mechanism of the protective function of lysozyme: fundamental and applied knowledge]. Nizhegorodskij medicinskij zhurnal [Nizhny Novgorod Medical Journal]. 1996; 2: 9-13.
 6. Chung J, Ku S-K, Lee S, et al. Suppressive effects of lysozyme on polyphosphate – mediated vascular inflammatory responses. Biochem Biophys Res Commun. 2016; 474 (4): 715-721.
 7. Troickij GV, Borisenko SN, Kasymova GA. Invertirovannyj metod obrabotki elektroforegramm dlya vyyavleniya modifitsirovannogo al'bumina [Inverted electrophoregram processing method for detecting modified albumin]. Laboratornoe delo [Laboratory work]. 1986; 4: 220-231.
 8. Antonova IN, Kosova EV, Ostanina ON. Svyaz' pokazatelej mestnoj nespecificheskoj i immunnoj zashchity s pH rotovoj zhidkosti u molodyh pacientov s vospalitel'nymi zabolevaniyami parodonta [The relationship of indicators of local nonspecific and immune protection with the pH of the oral fluid in young patients with inflammatory periodontal diseases]. Parodontologiya [Periodontics]. 2015; 77 (4): 45-48.
 9. Attallah C, Etcheverrigaray M, Kratje R, et al. A highly efficient modified human albumin signal peptide to secrete proteins in cells derived from different mammalian species. Protein Expr Purif. 2017; 132: 27-33.
 10. Kaladze NN, Galkina OP, Bezrukov SG, et al. Terapevticheskaya cennost biorezonansnoj stimulyacii i «maloj» bal'neoterapii v okazanii stomatologicheskoy pomoshchi bol'nym yuvenil'nym revmatoidnym artritom na etape reabilitacii [Therapeutic value of bioresonance stimulation and “small” balneotherapy in providing dental care to patients with juvenile rheumatoid arthritis at the rehabilitation stage]. Vestnik fizioterapii i kurortologii [Bulletin of Physiotherapy and Balneology]. 2018; 24 (1): 14-19.
 11. Galkina OP. Ispol'zovanie peloida i rapy Saksogo ozera v okazanii stomatologicheskoy pomoshchi detyam, stradayushchim revmatoidnym artritom [The use of peloids and brine of the Saka Lake in providing dental care to children suffering from rheumatoid arthritis]. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika [Pediatric dentistry and prevention]. 2017; 16 (2 (61)): 54-57.
 12. Poleshchuk OYu, Kaladze KN, Galkina OP. Optimizaciya podhodov k lecheniyu detej s gingivitom, stradayushchih bronhial'noj astmoj, nahodyashchihsya v sanatorno-kurortnyh usloviyah [Optimization of approaches to the treatment of children with gingivitis, suffering from bronchial asthma, who are in sanatorium-resort conditions]. Vestnik fizioterapii i kurortologii [Bulletin of Physiotherapy and Balneology]. 2020; 26 (1): 83.
 13. Dovbnya ZhA, Golovskaya GG, Galkina OP. Izmeneniya biokhimicheskikh pokazatelej rotovoj zhidkosti u devochek pubertatnogo vozrasta s hronicheskim kataral'nym gingivitom pod vliyaniem fitoterapii [Changes in the biochemical parameters of oral fluid in puberty girls with chronic catarrhal gingivitis under the influence of herbal medicine]. Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya [Trends in the development of science and education]. 2020; 64 (2): 30-32.
 14. Den'ga OV, Dovbnya ZhA, Golovskaya GG. Primenenie kombinacii efirnyh masel i bentonitovoj gliny v kompleksnom lechenii detej s hronicheskim kataral'nym gingivitom [The use of a combination of essential oils and bentonite clay in the complex treatment of children with chronic catarrhal gingivitis]. Medicinskie novosti [Medical news]. 2015; 1 (244): 46-49.
 15. Dovbnya ZhA, Golovskaya GG, Galkina OP. Vliyanie kompozicii efirnyh masel na morfostrukturu tkanej desny pri eksperimental'nom gingivite [The effect of the composition of essential oils on the morfostructure of gum tissues in experimental gingivitis]. Vestnik fizioterapii i kurortologii [Bulletin of Physiotherapy and Balneology]. 2019; 25 (2): 79-82.
 16. Levickij AP, Makarenko OA, Selivanskaya IA, et al. Fermentativnyj metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov: metod. rekomendacii [Enzymatic method for determining oral dysbiosis for screening of pro-and prebiotics: method. recommendations]. kiyev : GFTS [Kiev: GFC]. 2007; 22 p.
 17. Dovbnya ZhA, Golovskaya GG. Uroven' modifitsirovannogo al'bumina v slyune u detej s hronicheskim kataral'nym gingivitom [The level of modified albumin in saliva in children with chronic catarrhal gingivitis]. Visnik stomatologii [Bulletin of Dentistry]. 2011; 2: 98-100.
 18. Troickaya EV, Koryukina IP, Cvetkova TY, et al. Diagnosticheskoe znachenie opredeleniya koncentracii immunoglobulinov v sekrete rotovoj polosti [Diagnostic value of determining the concentration of immunoglobulins in the secret of the oral cavity]. Permskij medicinskij zhurnal [Perm Medical Journal]. 2011; XXVIII (3): 75-79.

ТЕМПЫ ПРИРОСТА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЖИТЕЛЕЙ СЕЛЬСКИХ РАЙОНОВ

КАМИЛОВ ОЙБЕК АДХАМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3909-6700; аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, e-mail: kamilov_oybek@mail.ru

КАМИЛОВА РОЗА ТОЛАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0397-8261; докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Узбекистан, 100050, Ташкент, ул. Олтинтепа, 325, e-mail: rozakamilova@mail.ru

Реферат. Введение. Для оказания своевременной и качественной медицинской помощи, разработки комплекса целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий необходимо прогнозирование развития уровня заболеваемости населения, основанное на обработке и анализе накопленной достоверной информации. **Цель исследования** – оценка особенностей темпов прироста и прогноз общей заболеваемости взрослого населения сельских районов, ориентированных на разные отрасли сельского хозяйства. **Материал и методы.** Проведена обработка и анализ данных годовых статистических отчетов Службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Ташкентской области по заболеваемости взрослого населения (18 лет и старше), проживающего в условиях Бостанлыкского (плодоовощеводческого) и Чиназского (хлопкосеющего) районов. Изучены показатели общей заболеваемости сельского населения в динамике за период 2007–2018 гг. по классам болезней согласно МКБ-10. Сравнительный анализ общей заболеваемости проведен за два 5-летних периода (2007–2011 и 2014–2018). Статистический анализ был выполнен с использованием пакета программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10.0. Для определения достоверности разности средних величин использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия средних арифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** В период с 2007 по 2018 г. динамические изменения общей заболеваемости взрослого населения хлопкосеющего и в большей степени плодоовощеводческого районов Ташкентской области характеризовались отрицательным средним темпом прироста (-6,8 против -66,5%). В результате анализа статистических данных за 2014–2018 гг. в сравнении с 2007–2011 гг. установлено снижение уровня общей заболеваемости населения в плодоовощеводческом районе на 39,5%, а в хлопкосеющем районе, наоборот, наблюдался рост на 9,6%. Прогнозирование свидетельствует о дальнейшем снижении в ближайшие годы общей заболеваемости населения сельских районов Ташкентской области. В то же время намечена тенденция к дальнейшему увеличению болезней органов дыхания в плодоовощеводческом районе и болезней органов дыхания, пищеварения и кровообращения – в хлопкосеющем районе. **Выводы.** Наблюдаемое снижение общей заболеваемости сельского населения, по всей видимости, связано с реализацией в Узбекистане политики диверсификации сельскохозяйственных культур с 2010 г., основанной на сокращении применения пестицидов и минеральных удобрений. Значительная распространенность общей заболеваемости шести ведущих классов болезней, характеристика темпов прироста и среднесрочный прогноз создают потребность мониторинга и способствуют формированию комплекса мероприятий по профилактике, раннему выявлению заболеваний и патологических состояний с учетом обуславливающих факторов риска.

Ключевые слова: население сельских районов, общая заболеваемость, темпы прироста, прогнозирование, линия тренда.

Для ссылки: Камилов, О.А. Темпы прироста и прогнозирование общей заболеваемости жителей сельских районов / О.А. Камилов, Р.Т. Камилова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 38–45. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).38-45.

THE RATE OF INCREASE AND PREDICTION OF GENERAL MORBIDITY IN RURAL AREAS

KAMILOV OYBEK A., ORCID ID: 0000-0003-3909-6700; postgraduate student of the Department of dermatology and venerology of Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6, e-mail: kamilov_oybek@mail.ru

KAMILOVA ROZA T., ORCID ID: 0000-0002-0397-8261; D. Med. Sci., professor, Deputy Director for research of the Institute of Sanitation of Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent, 100050, Oltintepa str., 325, e-mail: rozakamilova@mail.ru

Abstract. Introduction. It is necessary to forecast the development of population morbidity, based on the processing and analysis of accumulated reliable information to provide timely high-quality medical service, and to develop a set of targeted therapeutic and preventive measures. **Aim.** The aim of the study was to assess the features of the growth rate and to forecast general morbidity of the adult population in rural areas focused on different branches of agriculture. **Material and methods.** The processing and analysis of data from annual statistical reports of the Sanitary-Epidemiological Welfare and Public Health Service of Tashkent region on morbidity of adult population (18 years and older) living in Bostanlyk (fruit and vegetable) and Chinaz (cotton growing) districts were performed. Indicators of general morbidity of rural population in dynamics were studied for the period 2007–2018 by classes of diseases according to ICD-10. Comparative analysis of general morbidity was performed for two 5-year periods (2007–2011 and 2014–2018). Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2016 and Statistica 10.0 software packages. Student's *t*-test was used to determine the significance of differences in mean values. Differences of arithmetic mean values were considered reliable at $p < 0,05$. **Results and discussion.** In the period from 2007 to 2018, the dynamic changes in the general morbidity of

the adult population in the cotton-growing and, to a greater extent, in the fruit-and-vegetable districts of Tashkent province were characterized by a negative average growth rate (-6,8 vs. -66,5%). As a result of analysis of statistical data for 2014–2018, in comparison with 2007–2011, decrease of general morbidity of population in fruit and vegetable growing district by 39,5%, and on the contrary, in cotton-growing district there was increase by 9,6%. Forecasting indicates a further decrease in the general morbidity of population in rural areas of Tashkent region in the coming years. At the same time, the tendency to further increase of respiratory diseases - in the fruit and vegetable growing district and respiratory, digestive and circulatory diseases – in the cotton-growing district is outlined. **Conclusion.** The observed decrease in the general morbidity of the rural population, apparently, is associated with the implementation in Uzbekistan of crop diversification policy since 2010, based on reducing the use of pesticides and mineral fertilizers. Significant prevalence of general morbidity of six leading classes of diseases, characteristics of growth rate and medium-term forecast create the need for monitoring and contribute to establishment of a set of measures for prevention, early detection of diseases and pathological conditions, taking into account the contributing risk factors.

Key words: rural population, general morbidity, rates of increase, prognosis, trendline.

For reference: Kamilov OA, Kamilova RT. The rate of increase and prediction of general morbidity in rural areas. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 38-45. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(6).38-45.

Введение. Основной целью профилактической медицины является укрепление, сохранение и улучшение здоровья населения, профилактика заболеваний и охрана окружающей среды [1]. При этом особое значение имеет мониторинг за состоянием здоровья населения, включая заболеваемость, с учетом воздействия негативных факторов окружающей среды, социально-гигиенических условий труда и быта, образа жизни, наследственности и качества оказания медицинской помощи [2], уровень которого можно значительно повысить, используя математические и информационные методы [3]. Прогнозирование заболеваемости, основанное на объективных закономерностях, использовании математического аппарата и обработке первичных данных с помощью информационных технологий, служит для планирования профилактических мер в сфере здравоохранения [4, 5]. Преобладание сельских территорий и ситуация со здоровьем населения определяет необходимость разработки конкретной модели медико-демографической политики на селе [6]. В социально-экономических прогнозах используют градацию по времени: оперативные прогнозы имеют продолжительность от 1 мес до 1 года, краткосрочные – от 1 года до 3 лет, среднесрочные – от 3 до 5–7 лет, долгосрочные – до 15–20 лет, дальнесрочные – более 20 лет [4].

По результатам ранее проведенных исследований было определено, что жители изучаемых нами районов имели некоторое отличие по социально-гигиеническим условиям жизнедеятельности, включая трудовую занятость. Так, (65,4±2,58)% контингента плодоовощеводческого и (73,5±2,40)% хлопкосеющего районов проводили большую часть рабочего времени на открытом воздухе ($p < 0,05$), трудовая деятельность населения хлопкосеющего района в значительно большей степени была сопряжена с пестицидами и минеральными удобрениями [7]. Указанные данные и ориентация деятельности Бостанлыкского и Чиназского районов на разные отрасли сельского хозяйства явились основанием для проведения настоящих исследований.

Цель исследования – оценка особенностей темпов прироста и прогноз общей заболеваемости взрослого населения сельских районов, ориентированных на разные отрасли сельского хозяйства.

Материал и методы. Проведена обработка и сравнительный анализ данных годовых статисти-

ческих отчетов Службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Ташкентской области по заболеваемости взрослого населения (18 лет и старше), проживающего в условиях Бостанлыкского (плодоовощеводческого) и Чиназского (хлопкосеющего) районов Ташкентской области. Население изученных сельских районов проживало в равных природно-климатических и экономических условиях, имело одинаковый уровень качества и доступности медицинской помощи, но различалось по объему использования минеральных удобрений и пестицидов на 1 га пахотной площади [8, 9].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10.0. Анализ динамики общей заболеваемости проводился по МКБ-10 за периоды 2007–2011 и 2014–2018 г. Общая заболеваемость рассчитана на 10 тыс. населения в продецимилле (‰). Прогноз общей заболеваемости основан на анализе математических функций, отображающих средние величины анализируемых показателей в виде графиков (линий тренда), с выбором максимальных значений коэффициента аппроксимации (R^2), который характеризует степень близости линии тренда к исходным данным и может принимать значения от 0 до 1; чем больше значение R^2 , тем лучше линия тренда аппроксимирует исходные данные и определяет достоверность [4, 10]. Для определения качественных изменений показателей заболеваемости нами в работе был сделан среднесрочный прогноз с использованием в основном полиномиальной, реже – логарифмической и экспоненциальной линий тренда. Для определения достоверности разности средних величин использовали t -критерий Стьюдента. Различия средних арифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ статистических данных Бостанлыкского района с 2007 по 2018 г. показал отрицательный средний темп прироста по всем зарегистрированным классам болезней (-66,5%) с учетом того, что темп прироста заболеваемости VII класса болезней глаза и его придаточного аппарата был положительным и составлял 256,6%. Максимальные темпы прироста заболеваемости данного класса болезней наблюдались в 2009–2010 (+250,6%), 2015–2016 (+169,7%) и в 2017–2018 гг. (+96,2%). Резкое ухудшение эпидемиологической

ситуации по заболеваниям глаз также отмечается в целом по России, в том числе и в сельских районах, что подтверждено результатами прогнозирования с помощью метода линейной экстраполяции 9-летних трендов данных общей заболеваемости в Свердловской области [11]. В Бостанлыкском районе первые места по среднему темпу отрицательного прироста с 2007 по 2018 г. последовательно занимали болезни крови и кроветворных органов (-87,7%), уха и сосцевидного отростка (-86,0%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (-85,7%), нервной системы (-81,2%), кожи и подкожной клетчатки (-80,8%). Максимальные темпы снижения общей заболеваемости перечисленных классов болезней были выявлены в основном в 2008–2009 г. (от -35,4 до -70,9%).

В Чиназском районе с 2007 по 2018 г. также отмечался отрицательный средний темп прироста общей заболеваемости по всем зарегистрированным классам болезней (-6,8%) с учетом того, что средние темпы прироста заболеваемости пяти классов болезней были положительными: болезни глаза и его придаточного аппарата (+398,3%), органов пищеварения (+122,7%), системы кровообращения (+63,3%), органов дыхания (+60,2%) и новообразования (+17,4%). Максимальные показатели среднего темпа убыли заболеваемости в хлопкосеющем районе зафиксированы по болезням кожи и подкожной клетчатки (-81,8%), уха и сосцевидного отростка (-80,8%), эндокринной системы (-77,5%), по травмам и отравлениям (-69,2%), болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани (-68,4%), крови и кроветворных органов (-59,8%). Необходимо отметить, что в Чиназском районе какой-либо закономерности в темпах роста и убыли заболеваемости по годовым интервалам обнаружено не было.

Самые высокие показатели общей заболеваемости за первые пять лет в Бостанлыкском районе наблюдались в 2007 г. (8172,1 случая на 10 тыс. населения), а в Чиназском районе – в 2008 г. (9798,0 случая на 10 тыс. населения). Тогда как во втором 5-летнем периоде значения максимальных величин показателей общей заболеваемости были ниже, в плодовоовощеводческом районе зарегистрированы в 2016 г., а в хлопкосеющем – в 2017 г. (4597,3 и 8913,9 на 10 тыс. населения соответственно).

Анализ общей заболеваемости показал, что в 2014–2018 гг. в сравнении с 2007–2011 гг. в плодовоовощеводческом районе средняя пятилетняя заболеваемость по большинству зарегистрированных классов болезней снизилась в 2 раза (с 1,1 до 3,2 раза), за исключением новообразований, болезней глаза и его придаточного аппарата, заболеваемость которыми увеличилась в 1,1 и 1,8 раза соответственно. Следует отметить, что снижение общей заболеваемости в 2014–2018 гг. в сравнении с предыдущим пятилетием на 39,5% [6162,0±15,36 против (3725,8 ± 14,41)‰; $p < 0,001$] произошло в основном за счет заболеваний кожи и подкожной клетчатки на 68,9%, крови и кроветворных органов – на 64,2%, беременности, родов и послеродового периода – на 62,6%, уха и сосцевидного отростка – на 61,9%, костно-мышечной системы и соединительной ткани – на 61,1%, нервной системы – на 58,9%. Среди

населения Бостанлыкского района в 2014–2018 гг. в сравнении с 2007–2011 гг. значительно возросли болезни глаза и его придаточного аппарата на 80,3%, и новообразования – на 12,4%.

Многолетняя динамика в хлопкосеющем районе свидетельствовала о росте общей заболеваемости населения в 2014–2018 гг. в сравнении с предыдущим пятилетием на 9,6% [7137,3 ± 16,31 против (7823,6 ± 14,61)‰; $p < 0,001$], который произошел за счет увеличения в 1,5 раза (с 1,1 до 2,1 раза) заболеваемости семи классов болезней. Но максимальный рост был отмечен по заболеваниям системы кровообращения (на 82,2%), органов дыхания (72,9%) и пищеварения (на 114,0%). Несмотря на это, по десяти классам болезней выявлено снижение заболеваемости в 2 раза (с 1,1 до 3,8 раза). Изменению картины структуры общей заболеваемости в хлопкосеющем районе способствовало снижение в основном заболеваний уха и сосцевидного отростка (на 73,6%), кожи и подкожной клетчатки (на 67,7%), эндокринной системы (на 54,2%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (на 52,1%), беременности, родов и послеродового периода (на 51,5%).

Сравнительная оценка показателей общей заболеваемости жителей двух обследованных районов за два 5-летних периода свидетельствовала о том, что в Чиназском районе по сравнению с плодовоовощеводческим районом отмечено превышение в 1,1–3,3 раза числа случаев заболеваний по четырнадцати из семнадцати классов болезней. В структуре общей заболеваемости на протяжении исследуемых двух 5-летних периодов первые 3 ранговых места по числу случаев на 10 тыс. соответствующего населения стабильно занимали 3 класса достаточно широко распространенных болезней: крови и кроветворных органов, системы кровообращения и органов дыхания. Тогда как на 4-м, 5-м и 6-м ранговых местах, не зависимо от временного периода и исследуемого района, наиболее часто находились еще 3 класса болезней: органов пищеварения, мочеполовой и эндокринной систем.

В Бостанлыкском районе в первом и во втором 5-летних периодах на долю заболеваний шести ведущих классов болезней приходилось 78,8%. Наблюдаемое перераспределение удельного веса заболеваний во втором пятилетии происходит за счет уменьшения в 1,9 раза доли заболеваний крови и кроветворных органов [24,6 ± 0,14 против (13,2 ± 0,10)%; $p < 0,001$], увеличения в 1,2 раза заболеваний системы кровообращения [22,0 ± 0,13 против (25,8 ± 0,13)%; $p < 0,001$] и в 1,5 раза – органов дыхания [11,3 ± 0,10 против (17,1 ± 0,11)%; $p < 0,001$] (рис. 1). По сравнению с предыдущими годами в 2014–2018 гг. удельный вес заболеваний ведущих классов болезней в Чиназском районе достоверно увеличился. Росту заболеваемости населения хлопкосеющего района способствовало увеличение в 1,6–1,8 раза удельного веса болезней системы кровообращения [16,4 ± 0,13 против (27,1 ± 0,16)%; $p < 0,001$], органов дыхания [15,9 ± 0,13 против (24,8 ± 0,15)%; $p < 0,001$] и пищеварения [7,9 ± 0,10 против (14,3 ± 0,12)%; $p < 0,001$] (рис. 2).

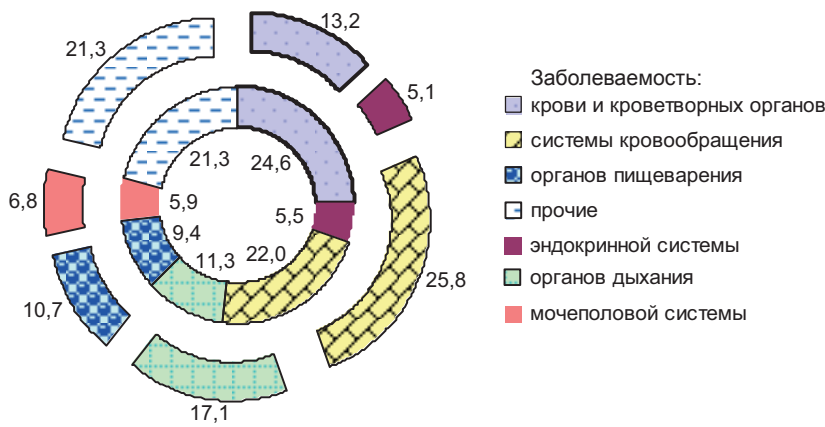


Рис. 1. Удельный вес общей заболѣваемости взрослого населения Бостанлыкского района в 2007–2011 и 2014–2018 гг., %
 Fig. 1. The proportion of the general morbidity among the adult residents (Bostanlyk district) in 2007–2011 and 2014–2018, %

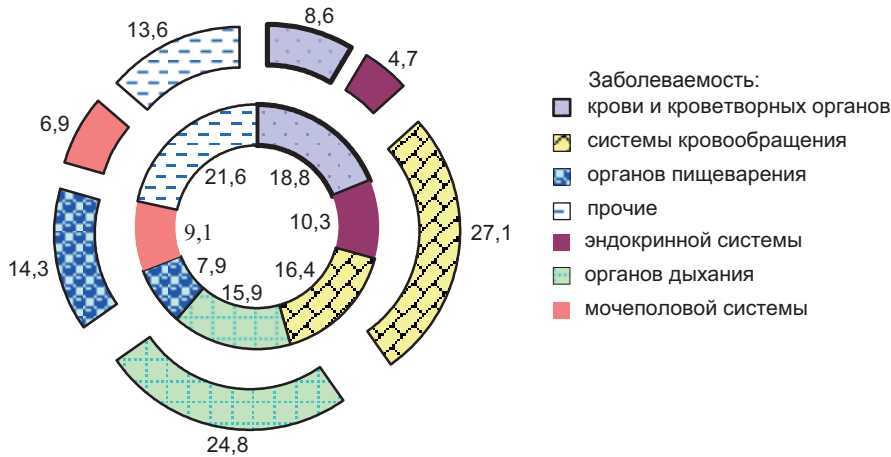


Рис. 2. Удельный вес общей заболѣваемости взрослого населения Чиназского района в 2007–2011 и 2014–2018 гг., %
 Fig. 2. The share of the total morbidity of the adult population of Chinaz district in 2007–2011 and 2014–2018, %

Результаты анализа данных шести ведущих классов болезней за первый 5-летний период явились основанием для прогнозирования общей заболѣваемости взрослого населения (от 18 лет и старше) Бостанлыкского и Чиназского районов Ташкентской области на ближайшие годы.

Известно, что для прогнозирования формирования болезней на определенный временной интервал целесообразно использовать линию тренда [3].

На основе параметров числа случаев заболѣваний, зарегистрированных в 2007, 2008, 2009, 2010 и 2011 гг., были построены графики в виде динамических кривых и линий тренда, характеризующие дальнейшую тенденцию заболѣваемости наиболее распространенных классов болезней среди взрослого населения исследованных районов (рис. 3, 4).

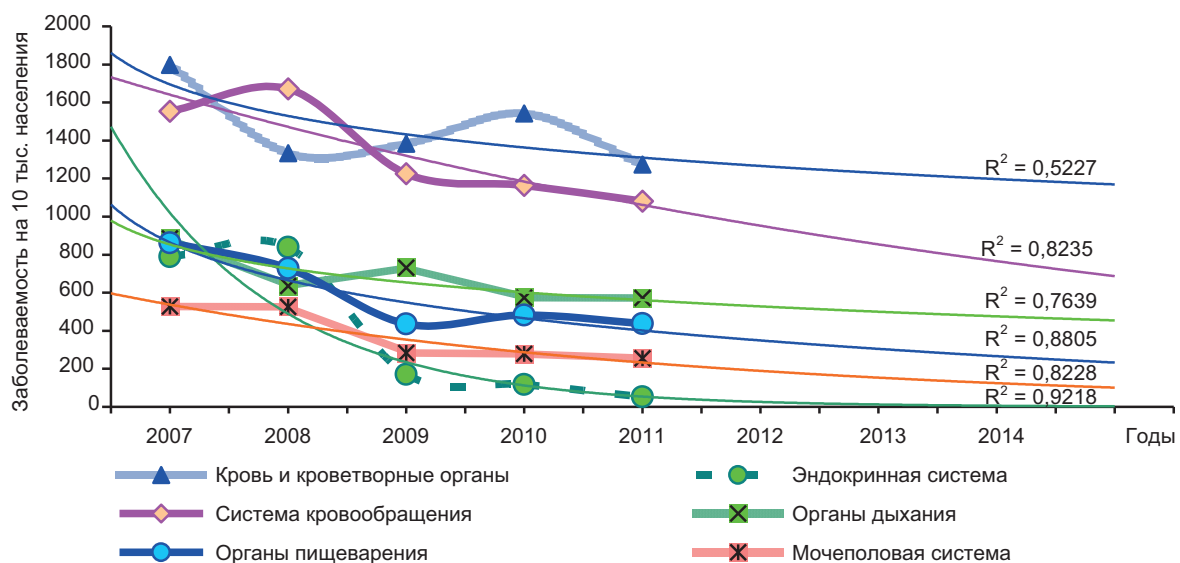


Рис. 3. Динамика и линии тренда общей заболѣваемости взрослого населения Бостанлыкского района в 2007–2011 гг., на 10 тыс. населения

Fig. 3. Dynamics and trend lines of general morbidity of adult population in Bostanlyk district in 2007–2011, per 10 thousand population

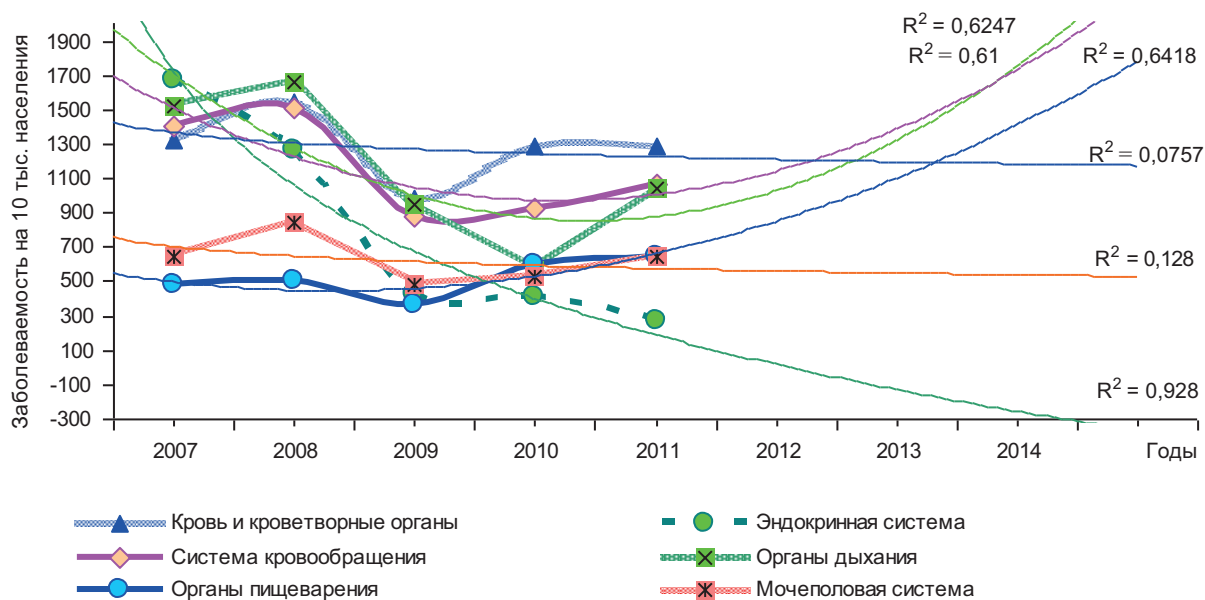


Рис. 4. Динамика и линии тренда общей заболеваемости взрослого населения Чиназского района в 2007–2011 гг., на 10 тыс. населения

Fig. 4. Dynamics and trend lines of general morbidity of adult population of Chinaz district in 2007–2011, per 10 thousand population

Представленный на рис. 3 прогноз общей заболеваемости населения плодовоовощеводческого района по шести наиболее распространенным классам болезней позволил установить тенденцию к ее снижению с годами. Выявленные тенденции общей заболеваемости среди взрослого населения хлопкосеющего района свидетельствовали, что в ближайшие годы намечалось увеличение болезней системы кровообращения (IX класс), органов дыхания (X класс) и органов пищеварения (XI класс). По статистическим данным, зарегистрированная заболеваемость населения Чиназского района в 2014–2018 гг. в большей степени возросла за счет увеличения болезней органов пищеварения на

114,0%, системы кровообращения – на 82,2% и органов дыхания – на 72,9%.

Следовательно, можно заключить, что прогноз на ближайшие годы, составленный по данным общей заболеваемости за 2007–2011 гг., в плодовоовощеводческом и хлопкосеющем районах полностью оправдался несмотря на то, что коэффициенты аппроксимации (R^2) колебались от 0,0757 до 0,928, т.е. их величина не всегда была высокодостоверной.

Далее в работе нами была предпринята попытка дать прогноз на ближайшие годы по статистическим данным общей заболеваемости населения Бостанлыкского и Чиназского районов за 2014–2018 гг. (рис. 5, 6).

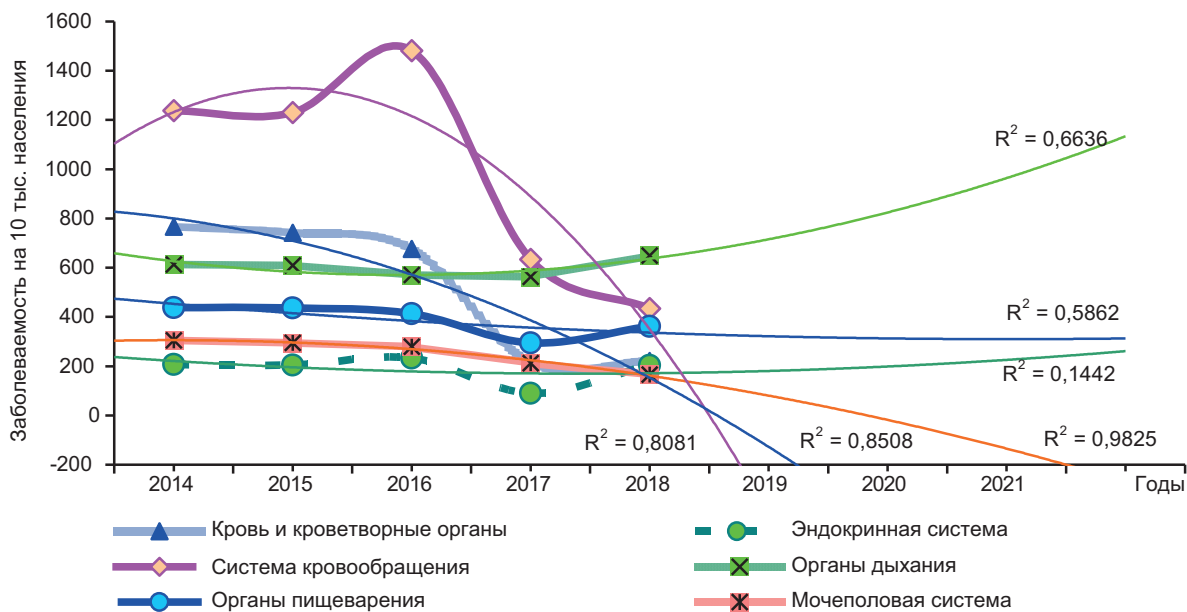


Рис. 5. Динамика и линии тренда общей заболеваемости взрослого населения Бостанлыкского района в 2014–2018 гг., на 10 тыс. населения

Fig. 5. Dynamics and trend lines of general morbidity of adult population of Bostanlyk district in 2014–2018, per 10 thousand population

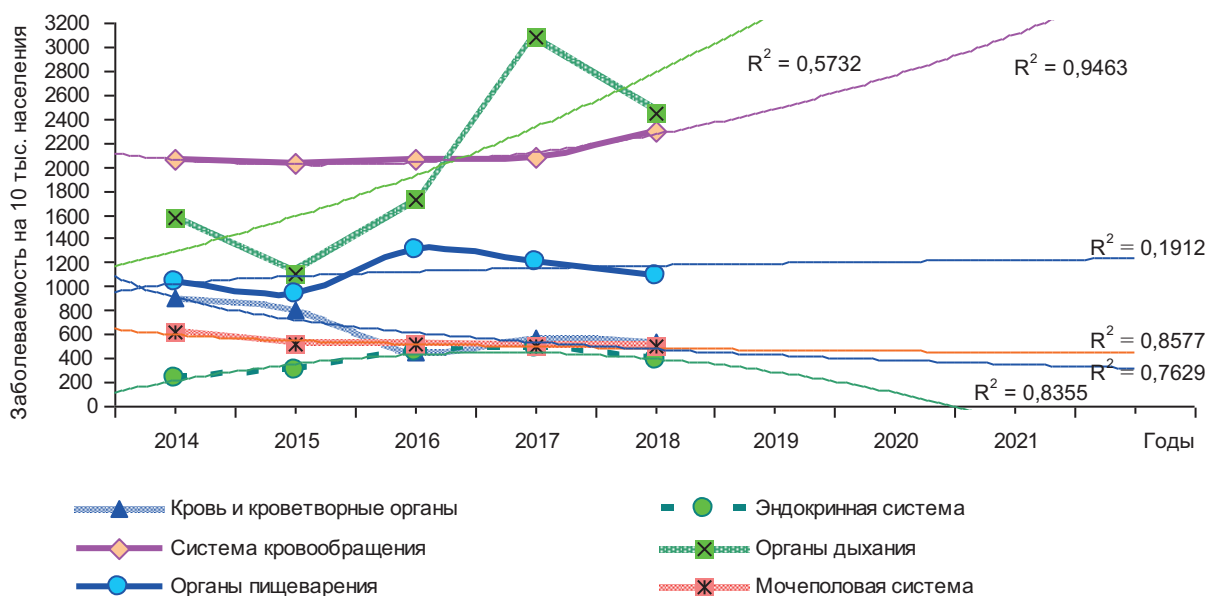


Рис. 6. Динамика и линии тренда общей заболеваемости взрослого населения Чиназского района в 2014–2018 гг., на 10 тыс. населения
 Fig. 6. Dynamics and trend lines of general morbidity in the adult population of Chinaz district in 2014–2018, per 10 thousand population

Представленная многолетняя динамика общей заболеваемости среди населения Бостанлыкского района свидетельствует о том, что фактические показатели по ведущим классам болезней в 2014–2018 гг. ниже, чем в 2007–2011 гг., а линии тренда также указывают на дальнейшее снижение уровня заболеваемости, за исключением болезней органов дыхания. Несколько иная картина отмечена в Чиназском районе: в 2014–2018 гг. по сравнению с предыдущим 5-летием наблюдались более высокие статистические показатели общей заболеваемости по 3 доминирующим классам болезней (органов дыхания, пищеварения и кровообращения), по которым с годами выявлена тенденция к дальнейшему увеличению. Имеются сведения, что среди взрослого населения сельской местности в последние годы регистрируется рост общей заболеваемости также по классам болезней органов пищеварения, дыхания и системы кровообращения [10, 12, 13].

Наблюдаемые нами в многолетней динамике достоверное снижение уровня общей заболеваемости в плодоовощеводческом районе и незначительный рост – в хлопкосеющем могут быть связаны с тем, что в Узбекистане начиная с 2010 г. основная цель реализации политики диверсификации сельскохозяйственных культур предполагает возможные экологические выгоды в виде сокращения применения химических средств защиты растений и минеральных удобрений более чем в 4 раза [9, 14]. Тогда как, по мнению ряда авторов, снижение показателей заболеваемости является результатом низкой выявляемости, ухудшения лечебно-профилактических мероприятий и ограниченной доступности медицинской помощи в сельской местности [6].

Прогноз заболеваемости имеет важное значение при оценке эпидемиологической ситуации, способствует созданию более эффективной системы профилактики на первичном уровне здравоохранения

[15, 16]. Изученная нами возрастная категория лиц характеризовалась не только относительно стабильными высокими показателями общей заболеваемости болезнями системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, крови и кроветворных органов, эндокринной и мочеполовой систем, но и ростом новообразований, болезней глаза и его придаточного аппарата, что способствует определению задач по совершенствованию медицинской помощи и формированию комплекса целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий на местах.

Выводы:

1. За изученные 2007–2018 гг. самые высокие показатели общей заболеваемости взрослого населения (18 лет и старше) в плодоовощеводческом районе наблюдались в 2007 г. (8172,1 случая на 10 тыс. населения), а в хлопкосеющем – в 2008 г. (9798,0 случая на 10 тыс. населения). Многолетняя динамика общей заболеваемости среди жителей изученной возрастной категории хлопкосеющего и в большей степени плодоовощеводческого районов Ташкентской области характеризовалась отрицательным средним темпом прироста (-6,8 против -66,5%).

2. В результате анализа статистических данных за 2014–2018 гг. в сравнении с 2007–2011 гг. **установлено снижение** уровня общей заболеваемости населения в плодоовощеводческом районе на 39,5% и рост в хлопкосеющем районе на 9,6%.

3. Сравнительная оценка показателей общей заболеваемости жителей обследованных районов за два 5-летних периода свидетельствовала о том, что в хлопкосеющем районе по сравнению с плодоовощеводческим отмечено превышение до 3,3 раза числа случаев заболеваний по четырнадцати из семнадцати зарегистрированных классов болезней.

4. Согласно полученным прогностическим данным общая заболеваемость населения сельских

районов Ташкентской области по доминирующим шести классам болезней может уменьшиться в ближайшие годы, за исключением болезней органов дыхания, в плодоовощеводческом районе, а болезней органов дыхания, пищеварения и кровообращения – в хлопкосеющем районе, по которым с годами намечена тенденция к дальнейшему росту.

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

1. *Abelin, T.* Research and teaching in social and preventive medicine and in public health / T. Abelin // *Soz Praventivmed.* – 1993. – Vol. 38 (5) – P. 259. DOI: 10.1007/BF01359586.
2. *Головин, С.В.* Прогнозирование развития уровня общей заболеваемости населения на территории Воронежской области / С.В. Головин, Ю.С. Козлов, Л.В. Козлова // *Вестник Воронежского государственного технического университета.* – 2011. – Т. 7, вып. 3. – С. 195–197.
3. *Жукова, О.В.* Прогнозирование в медико-фармацевтических исследованиях с использованием уравнения тренда (на примере формирования болезней органов дыхания у детей в регионе) / О.В. Жукова, С.В. Кононова, Т.М. Конышкина // *Сеченовский вестник.* – 2017. – № 1 (27). – С. 61–65.
4. *Литвинчук, С.Ю.* Информационные технологии в экономике. Анализ и прогнозирование временных рядов с помощью Excel / С.Ю. Литвинчук. – Нижний Новгород: ННГАСУ, 2010. – 78 с.
5. *Тарасова, С.А.* Прогнозирование в клинической медицине / С.А. Тарасова // *Инновации в науке.* – 2014. – № 30 (2). – С. 57–61.
6. *The Medical Demographic Problems of Rural Population / A.A. Kalininskaya, N.A. Bayanova, A.V. Muftahova [et al.] // Probl. Sotsialnoi Gig. Zdravookhranennii Istor. Med.* – 2020. – Vol. 28 (6) – P. 1247–1251. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1247-1251.
7. *Kamilov, O.A.* Influence of exogenous-social and endogenous-biological risk factors on the morbidity of rural population / O.A. Kamilov, R.T. Kamilova // *International Journal of Pharmaceutical Research.* – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 2902–2908. DOI.org/10.31838/ijpr/2021.13.01.433.
8. *Приходько, В.Г.* Социально-экономическое и агро-экономическое обследование бассейнов рек Чирчик и Ахангаран / В.Г. Приходько, С.А. Нерозин. – Ташкент: RIVERTWIN, 2005. – 115 с. – URL: http://www.cawater-info.net/rivertwin/documents/pdf/prihodko_nerozin_r.pdf.
9. Организация Объединенных Наций. Третий обзор результативности экологической деятельности Узбекистана. – 2020. – Вып. 52 (23.10.20). – URL: <https://uzbekistan.un.org/ru/download/53000/96936>
10. *Лукша, А.В.* Прогнозирование заболеваемости артериальной гипертензией у детей Гродненской области с использованием уравнения тренда / А.В. Лукша, Н.А. Максимович // *Современные достижения молодых ученых в медицине 2020: сборник материалов VII Республиканской научно-практической конферен-*

ции с международным участием, 27 ноября 2020 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Гродненский государственный медицинский университет; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2020. – С. 148–151.

11. *Шиловских, О.В.* Заболеваемость населения болезнями глаз и его придаточного аппарата в Свердловской области / О.В. Шиловских // *Офтальмохирургия.* – 2010. – № 3. – С. 43–47.
12. *Гуров, А.Н.* Анализ заболеваемости, частоты госпитализаций и уровня летальности при патологии органов пищеварения в Московской области / А.Н. Гуров, Н.А. Катунцева, Е.А. Белоусова // *Альманах клинической медицины.* – 2015. – № 40. – С. 58–62. – URL: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-40-58-62>
13. Региональные особенности заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения / М.Г. Москвичева, С.А. Белова, С.Л. Кремлев, [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016. – № 15 (4). – С. 66–69. – URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-66-69>
14. Ассоциация «За экологически чистую Фергану». Экофорум Узбекистана. Страновой обзор производства и использования особо опасных пестицидов в Узбекистане. – URL: https://ipen.org/sites/default/files/documents/final_uzbekistan_hhp_report_19_may_2020_1.pdf
15. Прогнозирование эпидемиологического тренда остеоартроза в Республике Северная Осетия-Алания / З.Р. Аликова, З.А. Бадоева, А.А. Медоева [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2017. – № 4. – С. 87–93.
16. *Бейшенбаева, Б.Э.* Прогнозирование уровня заболеваемости аллергическим ринитом у детского и взрослого населения в Киргизской Республике / Б.Э. Бейшенбаева // *Бюллетень науки и практики.* – 2021. – Т. 7 (1). – С. 124–131. – URL: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/14>

REFERENCES

1. *Abelin T.* Research and teaching in social and preventive medicine and in public health. *Soz Praventivmed.* 1993; 38 (5): 259-267. DOI: 10.1007/BF01359586.
2. *Golovin SV, Kozlov YuS, Kozlova LV.* Prognozirovanie razvitiya urovnya obshchey zabolevaemosti naseleniya na territorii Voronezhskoy oblasti [Forecasting the development of the level of general morbidity of the population in the territory of the Voronezh region]. *Vestnik Voronezhskogo Gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta [Voronezh State Technical University Bulletin].* 2011; 7 (3): 195-197.
3. *Zhukova OV, Kononova SV, Konyshkina TM.* Prognozirovaniye v mediko-farmatsevticheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem uravneniya trenda (na primere formirovaniya bolezney organov dykhaniya u detey v regione) [Trend equation prediction in medical and pharmaceutical studies (the example of respiratory diseases development in children in the region)]. *Sechenovskiy vestnik [Sechenov Medical Journal].* 2017; 1 (27): 61-65.
4. *Litvinchuk SYu.* Informatsionnyye tekhnologii v ekonomike. Analiz i prognozirovaniye vremennykh ryadov s pomoshch'yu Excel [Analysis and forecasting of time series using Excel]. *Nizhny Novgorod: NNGASU [Nizhny Novgorod: NNSUACE].* 2010; 78 p.
5. *Tarasova SA.* Prognozirovaniye v klinicheskoy meditsine [Prognostication in the clinical medicine]. *Innovatsii v nauke [Innovations in science].* 2014; 30 (2): 57-61.
6. *Kalininskaya AA, Bayanova NA, Muftahova AV, Sulkina FA, Rassoha DV.* The Medical Demographic Problems of Rural Population. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii Istor*

- Med. 2020; 28 (6): 1247-1251. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1247-1251.
7. Kamilov OA, Kamilova RT. Influence of exogenous-social and endogenous-biological risk factors on the morbidity of rural population. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2021; 13 (1): 2902-2908. DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.01.433.
 8. Prihod'ko VG, Nerozin SA. Sotsial'no-ekonomicheskoye i agroekonomicheskoye obsledovaniye basseynov rek Chirchik i Akhangaran [Socio-economic and agro-economic survey of the Chirchik and Akhangaran river basins]. Tashkent: RIVERTWIN [Tashkent: RIVERTWIN]. 2005; 115 p. http://www.cawater-info.net/rivertwin/documents/pdf/prihodko_nerozin_r.pdf.
 9. United Nations. Third Environmental Performance Review of Uzbekistan. Series No. 52 (23. 10. 20). <https://uzbekistan.un.org/ru/download/52999/96936>.
 10. Luksha AV, Maksimovich NA. Prognozirovaniye zabolevayemosti arterial'noy gipertenziyey u detey Grodnenskoy oblasti s ispol'zovaniyem uravneniya trenda: Elektronnyy resurs [Predicting the incidence of arterial hypertension in children of the Grodno region using the trend equation: Electronic resource]. Grodno: Sovremennyye dostizheniya molodykh uchenykh v meditsine 2020: sbornik materialov VII Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, 27 noyabrya 2020 goda; Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus', Uchrezhdeniye obrazovaniya «Grodnenskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet»; (redakciya: YeN Krotkova, et al) [Grodno: Modern achievements of young scientists in medicine 2020: collection of materials of the VII Republican scientific and practical conference with international participation, November 27, 2020; Ministry of Health of the Republic of Belarus, Educational institution "Grodno State Medical University"; (ed: EN Krotkova, et al). 2020; 148-151.
 11. Shilovskikh OV. Zabolevayemost' naseleniya boleznymi glaz i yego pridatochnogo apparata v Sverdlovskoy oblasti [Rate of ophthalmological diseases in Sverdlovsk region]. *Oftal'mokhirurgiya [Ophthalmosurgery]*. 2010; 3: 43-47.
 12. Gurov AN, Katuntseva NA, Belousova E.A. Analiz zabolevayemosti, chastoty gospitalizatsiy i urovnya letal'nosti pri patologii pishchevareniya v moskovskoy oblasti organov organov vlasti [Analysis of prevalence, hospitalization rate and mortality levels related to gastrointestinal disorders in the Moscow region]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*. 2015; (40): 58-62. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-40-58-62
 13. Moskvicheva MG, Belova SA, Kremlev SL, Karpova MI, Samsonova NA. Regional'nyye osobennosti zabolevayemosti i smertnosti ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya [Regional specifics of cardiovascular morbidity and mortality. Cardiovascular]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Therapy and Prevention]*. 2016; 15 (4): 66-69. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-66-69
 14. Assotsiatsiya «Za ekologicheski chistuyu Ferganu». [Association "For Ecologically Clean Fergana"]. Stranovoy obzor proizvodstva i ispol'zovaniya osobo opasnykh pestitsidov v Uzbekistane [Country Review of Production and Use of Highly Hazardous Pesticides in Uzbekistan]. *EkoForum Uzbekistana [Ecoforum of Uzbekistan]*. 2020; https://ipen.org/sites/default/files/documents/final_uzbekistan_hhp_report_19_may_2020_1.pdf.
 15. Alikova ZR, Badoyeva ZA, Medoyeva AA, Kozyreva FU, Yenaldiyeva SS. Prognozirovaniye epidemiologicheskogo trenda osteoartroza v respublike Severnaya Osetiya-Alaniya [Prediction osteoarthritis epidemiological trends in the Republic of North Ossetia-Alania]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2017; 4: 87-93.
 16. Beishenbaeva B. Prognozirovaniye urovnya zabolevayemosti allergicheskim rinitom u detskogo i vzroslogo naseleniya v Kirgizskoy Respublike [Prognosis the Incidence Rate of Allergic Rhinitis in Children and Adults in the Kyrgyz Republic]. *Byulleten' nauki i praktiki [Bulletin of Science and Practice]*. 2021; 7 (1): 124-131. DOI: 10.33619/2414-2948/62/14

ХРАП И СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ СЛУХОВЫХ И ТУБАРНЫХ РАССТРОЙСТВ

МИРОШНИЧЕНКО НИНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4213-6435; докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, e-mail: Москва.mirnino@yandex.ru

ПИХТИЛЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-1253-9719; ассистент кафедры хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии с курсом лор-болезней ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет Минздрава России», Россия, 39000, Рязань, ул. Высоковольная, 9, тел. +7-920-961-60-78, e-mail: pixtileva@gmail.com

Реферат. Введение. Храп отмечается у 20,5% популяции, а синдром обструктивного апноэ сна встречается у 5–7% населения. Первичный храп и синдром обструктивного апноэ сна способствуют развитию ряда заболеваний внутренних органов, среди которых нарушение слуховой и тубарной функции, и представляется недостаточно изученными. **Цель исследования** – установить влияние синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа на слуховую и тубарную функции. **Материал и методы.** Исследование проводилось в двух группах: первая – 30 пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, вторая группа – 50 пациентов с первичным храпом. Контрольная группа состояла из 50 наблюдаемых без первичного храпа и синдрома обструктивного апноэ сна. Протокол исследования включал анкетирование пациентов, оценку состояния орофарингеальных структур, оценку слуховой функции с проведением тональной пороговой аудиометрии и тимпанометрии. Распределение на подгруппы проводилось после регистрации индекса апноэ свыше 5 эпизодов в час. Выявленные формы слуховых нарушений у пациентов групп исследования и контрольной группы обработаны с помощью онлайн-программы StatTech с доверительным интервалом 95%. **Результаты и их обсуждение.** Результатом исследования было выявление статистически значимой связи между фактором риска (храп) и развитием тубарной дисфункции в обеих группах исследования. Определено также, что нет достоверных различий по частоте случаев понижения слуха в группах первичного храпа и синдрома обструктивного апноэ сна, однако при сравнении с контрольной группой установлено, что доля пациентов со сниженным слухом в группе исследования достоверно выше. Были получены корреляционные данные между давностью храпа и возникновением слуховой и тубарной дисфункции, в связи с которыми можно утверждать, что на форму и тяжесть слуховой дисфункции влияет длительность и время храпа за период сна, а также интенсивность (громкость) храпа. Полученные результаты можно объяснить длительным сочетанным воздействием шума и гипоксии во сне у этой категории больных, а также морфофункциональными изменениями орофарингеальных структур, возникающих при первичном храпе и синдроме обструктивного апноэ сна. **Выводы.** Во всех случаях хронических тубарных дисфункций, особенно сопровождающихся снижением слуха, целесообразно обследовать больного на наличие храпа и апноэ.

Ключевые слова: первичный храп, синдром обструктивного апноэ сна, слуховая и тубарная функции, полисомнография.

Для ссылки: Мирошниченко, Н.А. Храп и синдром обструктивного апноэ сна как возможные причины слуховых и тубарных расстройств / Н.А. Мирошниченко, Н.А. Пихтилева // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 46–50. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).46-50.

SNORING AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AS POSSIBLE CAUSES OF AUDITORY AND TUBAL DISORDERS

MIROSHNICHENKO NINA A., ORCID ID: 0000-0003-4213-6435; D. Med. Sci., associate professor, professor of the Department of otorhinolaryngology of Moscow State Medical and Dental University named after A. I. Evdokimov, Russia, 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1, e-mail: mirnino@yandex.ru

PIKHTILEVA NATALIA A., ORCID ID: 0000-0003-1253-9719; assistant of professor of the Department of surgical dentistry and maxillofacial surgery with the course of otorhinolaryngology of Rязan State Medical University named after I.P Pavlov, Russia, 39000, Rязan, Vysokovoltnaya str., 9, tel. +7-920-961-60-78, e-mail: pixtileva@gmail.com

Abstract. Introduction. Snoring occurs in 20,5% of the population, and obstructive sleep apnea syndrome occurs in 5–7% of the population. Primary snoring and obstructive sleep apnea syndrome contribute to the development of a number of diseases of internal organs, among which impairment of auditory and tubal function seems to be understudied. **Aim.** The aim of the study was to determine the effect of obstructive sleep apnea syndrome and primary snoring on auditory and tubal functions. **Material and methods.** The study was conducted in two groups: the first group consisted of 30 patients with obstructive sleep apnea syndrome, and the second group consisted of 50 patients with primary snoring. The control group consisted of 50 observed patients without primary snoring and obstructive sleep apnea syndrome. The study protocol included patient questionnaires, examination of oropharyngeal structures, evaluation of auditory function with tonal threshold audiometry and tympanometry. Subgroup assignment was performed after registration of an apnea index of more than 5 episodes per hour. Identified forms of auditory impairment in patients of the study and control groups were processed using StatTech online software with a 95% confidence interval. **Results and discussion.** The results of the study revealed a statistically significant association between the risk factor (snoring) and the development of tubal dysfunction in both study groups. It was also determined that there were no significant differences in the frequency of hearing loss in the primary snoring and obstructive sleep apnea groups, but when comparing with the control group, it

was found that the proportion of patients with reduced hearing in the study group was significantly higher. Correlation data were obtained between the duration of snoring and the occurrence of auditory and tubal dysfunction, due to which it can be argued that the form and severity of auditory dysfunction is influenced by the duration of snoring, the time of snoring during the sleep period, and the intensity (loudness) of snoring. The results obtained can be explained by long-term combined effects of noise and hypoxia in sleep in this category of patients, as well as by morphological and functional changes in oropharyngeal structures occurring in primary snoring and obstructive sleep apnea syndrome.

Conclusion. In all cases of chronic tubal dysfunction, especially those accompanied by hearing loss, it is advisable to examine the patient for the presence of snoring and apnea.

Key words: primary snoring, obstructive sleep apnea syndrome, auditory and tubal function, polysomnography.

For reference: Miroshnichenko NA, Pichtileva NA. Snoring and obstructive sleep apnea syndrome as possible causes of auditory and tubal disorders. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 46-50.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).46-50.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), порядка 350 млн человек (7% населения мира) имеют сниженный слух. Примерно 16–17% взрослого населения Европы имеют нарушения слуха в 25 дБ или выше [1, 2]. По прогнозам, через 20 лет их количество возрастет до 100 млн, из которых 90% составят лица с хронической сенсоневральной тугоухостью [3]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), распространенность заболеваний органа слуха среди взрослых в России составляет 17,6 на 1000 населения [1]. Распространенность варьирует с учетом возраста. Если в возрасте от 45 до 64 лет нарушения слуха составляют 14%, то у лиц старше 65 лет встречаются уже в 30% [4].

Среди причин тугоухости эксперты ВОЗ называют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), инсульт, онкологические заболевания [3]. Другим значимым фактором, влияющим на слуховую функцию, является шум [5]. За последние десятилетия разработаны математические модели по прогнозированию его воздействия на орган слуха и санитарно-гигиенические стандарты, позволяющие оценивать пороги слуха в зависимости от уровня шума и длительности его воздействия [6].

Храп и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) могут быть теми заболеваниями, основные симптомы которых вызывают нарушения слуха. Храп, который является основным симптомом СОАС и может быть самостоятельным заболеванием, встречается у 20,5% популяции. СОАС встречается у 9% женщин и 24% мужчин в возрасте 30–60 лет [7]. По данным других авторов, СОАС можно определить у 5–7% населения старше 30 лет и до 32,8% в популяции. Тяжелые формы СОАС регистрируются в 1–14% случаев, легкие и среднетяжелые – в 3–28% [7, 8]. Степень громкости храпа коррелирует с тяжестью СОАС [4, 10]. Громкость храпа в децибелах составляет от 20 до 80 дБ, а иногда до 105 дБ. Окислительный стресс, возникающий при обструктивном апноэ, может способствовать развитию кохлеарной микроангиопатии и слуховой невропатии [3, 4, 10, 13].

Во время храпа происходит снижение мышечного тонуса орофарингеальных структур, что при длительном заболевании приводит к их нарушениям в виде воспалительной инфильтрации тканей мягкого нёба, язычка, нёбных, язычных миндалин, гипертрофии и атрофии волокон мягкого нёба с фиброзными и жировыми включениями [11, 12].

Обследование нарушенной слуховой функции среди взрослого населения в настоящее время в

Российской Федерации (РФ) крайне разрозненны, в ряде публикаций отмечена тенденция к их увеличению [4], при этом данные официальной статистики по заболеваемости и распространенности хронической сенсоневральной тугоухости (ХСНТ) у взрослого населения основаны только на факте обращения пациента в лечебное учреждение. Процент пациентов, которые имеют нарушения слуха и пытаются решить эту проблему, все еще очень низок: 37% взрослых людей не знают о снижении слуха, а 30% из оставшихся никогда не проходили какое-либо обследование слуха, при этом от момента появления жалоб на снижение слуха до обращения к врачу часто проходит не менее трех лет [1]. Это означает, что масштабы проблемы диагностики и лечения нарушений слуха остаются недооцененными [3]. Аналогичные диагностические сложности отмечаются у пациентов с храпом и СОАС, поскольку описательные методы диагностики и осмотр лор-органов не позволяют установить тяжесть заболевания. Пульсоксиметрия позволяет выявить такие показатели заболевания, как апноэ, однако только полисомнография является основой для установления окончательного диагноза СОАС на основании множества фиксируемых параметров спящего пациента. Полисомнография – метод одновременной регистрации во время сна электроэнцефалограммы, воздушного потока на уровне верхних дыхательных путей, сатурации кислорода, электрокардиограммы, двигательной активности и некоторых других параметров сна.

Цель исследования – выявить влияние храпа и СОАС на развитие слуховых и тубарных дисфункций.

Материал и методы. Исследования проводились с 2012 по 2018 г. По наличию или отсутствию СОАС пациенты были разделены на 2 подгруппы: пациенты с первичным храпом (ПХ) – 50 больных и пациенты с СОАС – 30 больных.

В первую группу были включены пациенты, имеющие первичный храп без апноэ. Эта группа включала 50 человек (мужчин – 34, женщин – 16) в возрасте от 23 до 74 лет. Вторая группа включала пациентов, имеющих храп с СОАС. Эта группа состояла из 30 человек в возрасте от 28 до 71 года, среди них 18 мужчин, 12 женщин. Преобладали лица трудоспособного возраста – 76,25%, мужчины составили 65%, женщины – 35%. Контрольная группа состояла из 50 человек без признаков храпа и СОАС в возрасте от 23 до 64 лет, из них мужчин было – 32 (64%), женщин – 18 (36%).

Анкетирование проводилось у пациентов с признаками дистонии и гипертрофии орофарингеальных структур, обструкции глотки, обратившихся за консультацией к оториноларингологу с различными иными заболеваниями. Вопросы о характере, выраженности и давности некоторых наиболее распространенных проявлений храпа и СОАС внесены в анкету. Все анкетуемые пациенты осознавали проблему храпа с апноэ только как фактор помехи окружающим, но не потенциальную угрозу собственной жизни. В этой группе только 5 пациентов до включения в исследование проводили углубленное исследование храпа и СОАС (пульсоксиметрию или полисомнографию), по результатам которого 1 пациентка начала курс консервативного лечения, а 4 пациентам рекомендовано хирургическое лечение.

Результаты и их обсуждение. При сопоставлении данных подгрупп отмечено, что средняя давность храпа в подгруппе СОАС почти в 2 раза (1,88) превышает таковую в подгруппе ПХ. Пациенты с СОАС оценивают интенсивность своего храпа на 49% выше, чем пациенты с ПХ, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями [4, 11, 12]. Анализ проведенного анкетирования у 80 пациентов показал, что осознание храпа как проблемы для здоровья наблюдалось только в 7,4% случаев, а среди пациентов только с СОАС – в 10,3% случаев. Храп отмечался у всех 80 пациентов и составлял от 10 до 50% времени сна, в среднем – (29,9±1,3)%. Показатели сатурации составили от 94,7 до 62,8% при норме 90%. В исследованных группах (ПХ и СОАС) индекс апноэ/гипопноэ зафиксирован от 0,3 до 69,4/ч (норма 5/ч).

Слуховые нарушения у пациентов группы исследования развивались на фоне храпа в сроки от 0,5 до 15 лет, в среднем (2,38 ± 0,13) года. Таким образом, период храпа до развития слуховых нарушений со-

ставил в среднем 5 лет. 13 (16%) пациентов из 80 наблюдаемых отрицали нарушения слуха, однако только у 1 пациента в подгруппе ПХ при тональной пороговой аудиометрии и при импедансном исследовании не выявлено изменений, у 2 пациентов в подгруппе СОАС острота слуха была нормальной, изменения выявлялись при нагрузочных тестах слуховой трубы. В остальных 10 случаях слуховая или тубарная дисфункции отмечались при углубленном обследовании. Показатели слуховой и тубарной дисфункции суммарно в целом в группе исследования представлены в *табл. 1*.

Выявленные тубарные изменения у пациентов представлены в *табл. 2*.

Среди подгруппы СОАС у 19 пациентов имелось снижение слуха по звуковосприятию, среднее повышение порогов слуха составило (27,89±0,8) дБ. У 12 пациентов с храпом без СОАС, имеющих снижение слуха по звуковосприятию, повышение порогов слуха в среднем составило (23,29 ± 0,8) дБ.

Нарушения функции слуховой трубы у пациентов с первичным храпом развивались в сроки от 1 года до 19 лет с момента появления храпа. В среднем продолжительность первичного храпа до развития признаков дисфункции слуховой трубы в нашем исследовании составила (6,8 ± 4) года.

У пациентов с СОАС появление тубарных нарушений возникало в среднем через (6,5 ± 3,2) года после появления храпа.

В подгруппе пациентов с первичным храпом без СОАС явления тубарной дисфункции выявлялись у 39 (78%) пациентов, причем у 18 (36%) пациентов тубарная дисфункция имела скрытый характер, так как выявлялась только при проведении дополнительных тестов. В этой подгруппе нормальная функция слуховой трубы отмечена у 3 (10 %) пациентов, нарушение функции слуховой трубы отмечено у 27 (80%) пациентов [11].

Таблица 1

Выявленные слуховые и тубарные нарушения у пациентов с ПХ и СОАС (n=80)

Table 1

Identified auditory and tubal abnormalities in patients with PS and OSA (n=80)

Выявленные нарушения	Нормальная острота слуха	Кондуктивные изменения с тубарными нарушениями	Сенсоневральные изменения (с тубарными изменениями)	Смешанные нарушения с тубарными нарушениями
Количество пациентов	3 (у 2 пациентов изменения при ETF-тесте без повышения порогов слуха)	36	29 (12)	12

Таблица 2

Тимпанограммы у больных с ПХ и СОАС (n=80)

Table 2

Tympanograms in patients with PS and OSA (n=80)

Тимпанограмма	Пациенты с храпом без СОАС (n=50)		Пациенты с храпом и СОАС (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Тип С	21	42	7	23,5
Тип А и нормальные баронагрузочные тесты	11	22	7	23,5
Тип А и нарушенные баронагрузочные тесты	18	36	16	53
<i>Итого</i>	50	100	30	100

В контрольной группе тубарные нарушения отмечены у 14 испытуемых, что составляет 28%. Исследование слуховой функции в контрольной группе показало, что у 2 пациентов имеется повышение порогов слуха по звуковосприятию (среднее снижение 30,2 дБ), у остальных 48 наблюдаемых пороги слуха находились в пределах нормы.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью онлайн-программы StatTech с доверительным интервалом 95%. Соотношение шансов найти фактор риска развития тубарных нарушений в основной и контрольной группах составляет более 9, что говорит о храпе как о высоком факторе риска тубарной дисфункции. Связь между храпом и возникающей тубарной дисфункцией в подгруппе ПХ является статистически значимой. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$.

Проведено сравнение подгрупп ПХ и СОАС с вычислением критерия Фишера: $\phi^*_{эмп} = 0,134$. Полученное эмпирическое значение ϕ^* находится в зоне незначимости. Нет различий между фактором храпа и тубарной дисфункцией в подгруппе ПХ или СОАС. Также проведена статистическая оценка силы между фактором риска (храп) и исходом (тубарная дисфункция). Установлено, что имеется относительно сильная связь (ϕ -критерий равен 0,425), теснота связи – средняя (критерий сопряженности Пирсона равен 0,391), нормированное значение коэффициента Пирсона составило 0,553, что свидетельствует об относительно сильной связи между храпом во сне и тубарной дисфункцией [11].

Изучение статистических различий параметров слуха с помощью критерия Фишера при сравнении результатов обеих групп исследования показало, что нет достоверных различий по частоте случаев понижения слуха в группе ПХ и СОАС, где критерий $\phi = 0,686$ находится в зоне незначимости. При сравнении результатов из группы исследования и контрольной группы определен критерий Фишера ($\phi = 3,607$). Критерий Фишера находится в зоне значимости; доля лиц, имеющих снижение слуха, в группе ПХ и СОАС достоверно выше, чем в контрольной группе.

Выводы. С учетом приводимых выше корреляционных данных между давностью храпа и возникновением слуховой и тубарной дисфункции можно утверждать, что на форму и тяжесть слуховой дисфункции влияет длительность и время храпа за период сна, а также интенсивность (громкость) храпа. Полученные результаты можно объяснить длительным сочетанным воздействием шума и гипоксии во сне у этой категории больных, а также морфофункциональными изменениями орофарингеальных структур [10], возникающими при ПХ и СОАС.

Во всех случаях хронических тубарных дисфункций, особенно сопровождающихся снижением слуха, целесообразно обследовать больного на наличие храпа и апноэ.

Развитие современной оториноларингологии, появление новых методов диагностики заболеваний уха, горла, носа, большая доступность классических методов исследования и современной аппаратуры позволяют выявлять заболевание на ранних ста-

диях, прогнозировать его развитие и осложнения, детально обосновывать показания к хирургическому лечению и объективно оценивать результаты хирургического вмешательства.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной работы «Влияние храпа и синдрома обструктивного апноэ сна на слуховую и тубарную функции», утвержденной ученым советом (от 30.06.2021 № 11) ФГБОУ ВО РязГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова, Т.Ю. Хроническая сенсоневральная тугоухость в структуре заболеваний взрослого населения Самарской области / Т.Ю. Владимирова, Л.А. Барышевская, А.Б. Мартынова // Российская оториноларингология. – 2020 – № 6 (109). – 23–29. DOI: 10.18692/1810-4800-2020-6-23-29.
2. World Health Organization. Deafness and Hearing Loss (online) 2019. Accessed February 18, 2021. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
3. Hearing loss: a social problem. Analysis and consideration / D. Passali, G.C. Passali, F. Cianfrone [et al.] // Experimental and Clinical Otorhinolaryngology. – 2020. – Vol. 1(02). – P. 42–47. – URL: https://med122.com/news/1/Magazin_OTORINO_01_2020_web.pdf4
4. Владимирова, Т.Ю. Качество жизни и коморбидный статус у лиц старшей возрастной группы с хронической сенсоневральной тугоухостью / Т.Ю. Владимирова, А.Б. Мартынова // Российская оториноларингология. – 2020. – № 5 (108). – С. 36–43.
5. ГОСТ Р ИСО 1999-2017 «Акустика. Оценка потери слуха вследствие воздействия шума».
6. Прокопенко, Л.В. Избыточный риск потерь слуха от шума: проблема выбора показателей и критериев / Л.В. Прокопенко, Н.Н. Курьеров, А.В. Лагутина // Вестник оториноларингологии. – 2020. – № 85(6) – С. 27–33. DOI: 10.17116/otorino20208506127.
7. Young, T. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea / T. Young, P. Peppard, D. Gottlieb // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 165 (9). – P. 1217–1239. DOI: 10.1164/rccm.2109080.
8. Литовец, Т.С. Количественная оценка громкости храпа по данным Watch-PAT-200 и ее взаимосвязь со степенью выраженности синдрома обструктивного апноэ сна / Т.С. Литовец, В.Н. Красножен. – Вестник оториноларингологии. – 2021. – № 86(2). – С. 38–42.
9. Relationship between Snoring Intensity and Severity of Obstructive Sleep Apnea / J. Kim, C. Lee, C. Rhee, J. Mo // Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. – 2015. – № 8 (4). – 376 p. DOI: 10.3342/ceo.2015.8.4.376.
10. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова – 2020. – № 28(1). – С. 79–87. DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87.

11. Пихтилева, Н.А. Влияние храпа на состояние тубарной функции у больных первичным храпом и синдромом обструктивного сонного апноэ / Н.А. Пихтилева, Л.Н. Старкова // *Фундаментальные аспекты психического здоровья*. – 2019. – № 1. – С. 38–41.
12. Старкова, Л.Н. Анатомо-физиологические особенности строения мягкого нёба в свете хирургического лечения храпа и синдрома обструктивного апноэ сна. / Л.Н. Старкова, Н.А. Пихтилева // *Уральский медицинский журнал*. – 2020. – № 8(191). – С. 75–80.
13. Исследование окислительного стресса и функции митохондрий в мононуклеарных лейкоцитах крови у больных с хроническим бронхитом и с хронической обструктивной болезнью легких / Э.С. Бельских, О.М. Урясьев, В.И. Звягина, С.В. Фалетрова // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. – 2018. – № 6 (2). – С. 203–210.

REFERENCES

1. Vladimirova TYu, Baryshevskaya LA, Martynova AB. Khronicheskaya sensonevral'naya tugoukhost' v strukture zabolovaniy vzroslogo naseleniya Samarskoy oblasti [Chronic sensorineural hearing impairment in the morbidity structure of the adult population of the Samara region]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya [Russian otorhinolaryngology]*. 2020; 19 (6): 23–29. DOI: 10.18692/1810-4800-2020-6-23-29
2. World Health Organization. Deafness and Hearing Loss (online) 2019. Accessed February 18, 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
3. Passali D, Passali GC, Cianfrone F, Passali FM, Bellussi LM. Hearing loss: a social problem. Analysis and consideration. *Experimental and clinical Otorhinolaryngology*. 2020; 1 (02): 42-47. https://med122.com/news/1/Magazin_OTORINO_01_2020_web.pdf4.
4. Vladimirova TYu, Martynova AB. Kachestvo zhizni i komorbidnyy status u lits starshey vozrastnoy gruppy s khronicheskoy sensonevral'noy tugoukhost'yu [Quality of life and comorbid status in persons of the older age group with chronic sensorineural hearing loss]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya [Russian otorhinolaryngology]*. 2020; 19 (5): 36–43. DOI: 10.18692/1810-4800-2020-5-36-43
5. GOST R ISO 1999-2017 «Akustika. Otsenka poteri slukha vsledstviye vozdeystviya shuma» [GOST R ISO 1999-2017 "Acoustics. Assessment of hearing loss due to noise exposure"].
6. Prokopenko LV, Kuryerov NN, Lagutina AV. Izbytochnyy risk poter' slukha ot shuma: problema vybora pokazateley i kriteriyev [Excessive risk of hearing loss from noise: the problem of choosing indicators and criteria]. *Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of otorhinolaryngology]*. 2020; 85 (6): 27-33. DOI: 10.17116/otorino20208506127
7. Young T, Peppard P, Gottlieb D. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002; 165 (9): 1217-1239. DOI: 10.1164/rccm.2109080
8. Litovets TS, Krasnozhen VN. Kolichestvennaya otsenka gromkosti khrapa po dannym Watch-PAT-200 i yeye vzaimosvyaz' so stepen'yu vyrazhennosti sindroma obstruktivnogo apnoe sna [Quantification of the loudness of snoring according to Watch-PAT-200 and its relationship with the severity of obstructive sleep apnea syndrome]. *Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of otorhinolaryngology]*. 2021; 86 (2): 38-42.
9. Kim J, Lee C, Rhee C, Mo J. Relationship between Snoring Intensity and Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2015; 8 (4): 376. DOI: 10.3342/ceo.2015.8.4.376
10. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. Apoptoz v sosudistoy patologii: nastoyashcheye i budushcheye [Apoptosis in vascular pathology: present and future]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika IP Pavlova [Russian medical and biological bulletin named after academician IP Pavlova]*. 2020; 28 (1): 79-87. DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87
11. Pihteleva NA, Starkova LN. Vliyaniye khrapa na sostoyaniye tubarnoy funktsii u bol'nykh pervichnym khrapom i sindromom obstruktivnogo sonnogo apnoe [Influence of snoring on the state of tubar function in patients with primary snoring and obstructive sleep apnea syndrome]. *Fundamental'nyye aspekty psikhicheskogo zdorov'ya [Fundamental aspects of mental health]*. 2019; 1: 38-41.
12. Starkova LN, Pihteleva NA. Anatomo-fiziologicheskiye osobennosti stroyeniya myagkogo neba v svete khirurgicheskogo lecheniya khrapa i sindroma obstruktivnogo apnoe sna [Anatomical and physiological features of the structure of the soft palate in the light of surgical treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrome]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal]*. 2020; 8 (191): 75-80.
13. Belskikh ES, Uryazyev OM, Zvyagina VI, Faletrova SV. Issledovaniye okislitel'nogo stressa i funktsii mitokhondriy v mononukleanykh leykotsitakhkrovi u bol'nykh s khronicheskimi bronkhitom i s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Investigation of oxidative stress and mitochondrial function in mononuclear blood leukocytes in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) [The Science of the Young (Eruditio Juvenium)]*. 2018; 6 (2): 203-210.

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА И ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ РАЗВИТИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО СЕРДЦА

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, e-mail: emutalova@mail.ru

АЛЬФУКАХА МАХМУД МОХАММАД МАХМУД, очный аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Реферат. Введение. Поражение миокарда, вызванное артериальной гипертензией, проявляется изменением геометрии и массы миокарда, а также увеличением содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани. Избыточное накопление коллагена в миокарде является результатом нарушения баланса между протеолитическими ферментами: матриксными металлопротеиназами 1 (ММП-1) и тканевыми ингибиторами матриксной металлопротеиназы 1 (ТИММП-1), высокого содержания трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), который находился в фибробластах и макрофагах. **Цель исследования** – изучить роль активации ММП-1, ее тканевого ингибитора ТИММП-1 и ТФР- $\beta 1$ в крови в развитии фиброза миокарда у работников локомотивных бригад с артериальной гипертензией. **Материал и методы.** Обследовано 82 больных артериальной гипертензией и 20 практически здоровых лиц контрольной группы. Пациентам анализируемых групп проведена оценка данных суточного мониторинга артериального давления, эхокардиографического исследования, на основании которых выделены типы ремоделирования левого желудочка, содержания активности матриксной металлопротеиназы 1 и ее тканевого ингибитора, уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в сыворотке крови; производился расчет объемной фракции интерстициального коллагена. **Результаты и их обсуждение.** В исследовании установлены статистически достоверные признаки структурных изменений в миокарде левого желудочка, что, прежде всего, свидетельствовало о его выраженной гипертрофии на фоне артериальной гипертензии вследствие хронической перегрузки давлением. У пациентов с артериальной гипертензией выявлено статистически значимое повышение всех уровней сывороточных маркеров обмена коллагена по сравнению с группой контроля. У больных артериальной гипертензией происходит перестройка компонентов межклеточного матрикса и нарушение равновесия в системе ММП-1/ТИММП-1, характеризующаяся смещением баланса коллагена в сторону фиброза (повышение уровня ТФР- $\beta 1$, ТИММП-1, снижение соотношения ММП-1/ТИММП-1 и увеличение объемной фракции интерстициального коллагена). Значительное увеличение показателя объемной фракции интерстициального коллагена в группе больных артериальной гипертензией относительно контрольной группы также косвенно свидетельствует о высокой интенсивности интерстициального коллагеногенеза в миокарде этих пациентов. **Выводы.** При артериальной гипертензии повышается содержание ТФР- $\beta 1$, ММП-1 и ТИММП-1 в сыворотке крови, что косвенно свидетельствует об увеличении содержания коллагена в миокарде. **Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, фиброз миокарда, биомаркеры фиброза миокарда, матриксная металлопротеиназа, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы, трансформирующий фактор роста $\beta 1$.

Для ссылки: Муталова, Э.Г. Характеристика состояния миокарда и профибротических факторов при развитии гипертонического сердца / Э.Г. Муталова, М.М.М. Альфукаха // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 51–57. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).51-57.

SPECIFICS OF THE STATE OF MYOCARDIUM AND PROFIBROTIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSIVE HEART

MUTALOVA ELVIRA G., ORCID ID: 0000-0002-7454-9819; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of advanced internal medicine № 1 of Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3, e-mail: emutalova@mail.ru

ALFUKAKHA MAHMUD M. M., full-time postgraduate student of the Department of advanced internal medicine № 1 of Bashkir State Medical University, Russia, 450000, Ufa, Lenin str., 3

Abstract. Introduction. Myocardial damage caused by arterial hypertension is manifested by changes in myocardial geometry and mass, as well as increased content of collagen and fibrous tissue in the myocardium. Excessive accumulation of collagen in myocardium is the result of imbalance between proteolytic enzymes such as matrix metalloproteinases 1 (MMP-1) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase 1 (TIMMP-1), high content of transforming growth factor $\beta 1$ (TFG- $\beta 1$), which was found in fibroblasts and macrophages. **Aim.** The aim of the study was to investigate the role of MMP-1 activation, its tissue inhibitor TIMMP-1 and TGF- $\beta 1$ in blood in the development of myocardial fibrosis in locomotive train workers with arterial hypertension. **Material and methods.** 82 patients with arterial hypertension and 20 virtually healthy control subjects were examined. The patients of the analyzed groups underwent evaluation of the data of daily blood pressure monitoring, echocardiographic examination, based on which the types of left ventricular remodeling, the content of matrix metalloproteinase 1 and its tissue inhibitor activity, the level of transforming growth factor $\beta 1$ in blood serum were identified. Calculation of the volume fraction of interstitial collagen was performed. **Results and discussion.** The study established statistically significant signs of structural changes in the left ventricular myocardium, which primarily indicated its marked left ventricular hypertrophy against the background of arterial hypertension due to chronic pressure overload. Statistically significant increase of all levels of serum markers of collagen metabolism was revealed in patients with arterial hypertension in comparison with the control group. Patients with arterial hypertension have a restructuring of the intercellular matrix components and imbalance in the MMP-1/TIMMP-1 system characterized by a shift of the collagen balance towards fibrosis (increase of THF- $\beta 1$, TIMMP-1 level, decrease of MMP-1/TIMMP-1

ratio and increase of interstitial collagen volume fraction). Significant increase of interstitial collagen volume fraction index in the group of patients with arterial hypertension comparing to the control group also indirectly indicates high intensity of interstitial collagen genesis in myocardium of these patients. **Conclusion.** In arterial hypertension, serum levels of THF- β 1, MMP-1, and TIMMP-1 increase, which indirectly indicates an increase in myocardial collagen content.

Key words: arterial hypertension, heart remodeling, myocardial fibrosis, biomarkers of myocardial fibrosis, matrix metalloproteinase, tissue matrix metalloproteinase inhibitor, transforming growth factor β 1.

For reference: Mutalova EG, Alfukakha MMM. Specifics of the state of myocardium and profibrotic factors in the development of hypertensive heart. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 51-57.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).51-57.

А ртериальная гипертензия (АГ) остается лидирующей причиной смерти в мире и одной из глобальных проблем мирового здравоохранения [1, 2]. Многочисленные исследования показали, что психосоциальный стресс, возможно, представляет собой ведущий фактор риска АГ. Предполагается, что продолжительное воздействие хронического стресса, а именно длительное психоэмоциональное напряжение, влияет на регуляцию артериального давления (АД) и в большей степени связано с увеличением заболеваемости АГ [3, 4]. Работники локомотивных бригад (РЛБ) – классические представители операторской профессии, которая сочетает высокие психологические требования, производственную нагрузку и приводит к изменению поведенческих факторов риска (ФР) [5, 6].

Поражение миокарда, вызванное артериальной гипертензией, проявляется изменением геометрии и массы миокарда, а также увеличением содержания в миокарде коллагена и фиброзной ткани. Рост внеклеточного матрикса из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания становится важным фактором патогенеза, играя большую роль в нарушении наполнения левого желудочка (ЛЖ). Эти изменения рассматриваются как главная причина увеличения жесткости гипертрофированного миокарда, ведущего к развитию диастолической дисфункции ЛЖ (ДДФ ЛЖ) и сердечной недостаточности (СН) [7]. Избыточное накопление коллагена в миокарде является результатом нарушения баланса между протеолитическими ферментами: матриксными металлопротеиназами (ММП) и тканевыми ингибиторами матриксной металлопротеиназы (ТИММП), которые продуцируются различными типами клеток, в том числе фибробластами и макрофагами [8–15]. По некоторым данным у больных АГ, особенно с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), регистрируются пониженные уровни ММП-1, ММП-2 и ММП-9, а также повышение уровня ТИММП-1 в плазме крови, что коррелирует с диастолической дисфункцией ЛЖ и фиброзом [16, 17]. Установлено, что избыточная деградация коллагена матриксными металлопротеиназами сопровождается развитием эксцентрической ГЛЖ с дилатацией желудочков [15, 18] и способствует развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ у больных АГ [19]. Таким образом, взаимодействие ММП и их регуляторов – ТИММП определяет активность фибротического процесса, и они могут использоваться в качестве сывороточных маркеров фиброза миокарда [16, 20]. Трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1) – клеточный медиатор, который оказывает разнонаправленное

действие на пролиферацию и дифференцировку клеток и таким образом регулирует иммунный ответ, апоптоз, фиброгенез [21]. Именно изоформа TGF- β 1 играет значительную роль при воспалении, ремоделировании и фиброзировании как сосудов, так и миокарда [22, 23].

Цель исследования – изучить роль активации ММП-1, ее тканевого ингибитора ТИММП-1 и TGF- β 1 в крови в развитии фиброза миокарда у работников локомотивных бригад с АГ.

Материал и методы. В исследование были включены 82 мужчины с АГ, средний возраст составил (43,2 \pm 5,1) года. Диагноз АГ устанавливался в соответствии с рекомендациями РКО [24]. Критерии включения в исследование: мужчины с эссенциальной АГ I–II стадии, 1–3-й степени, работающие на железнодорожном транспорте, возраст 20–55 лет; наличие информированного согласия. Критериями исключения явились симптоматическая АГ; нарушение ритма сердца высоких градаций; сахарный диабет; острые заболевания; хронические заболевания с функциональной недостаточностью органов и систем; отказ от участия в исследовании. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых добровольцев в возрасте (38,5 \pm 4,4) года.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса «Союз» (фирма ДМС «Передовые технологии», Россия). За сутки, а также отдельно за дневной и ночной периоды оценивали средние показатели САД, ДАД, пульсового АД и частоты пульса, их вариабельность, индексы нагрузки давлением, степень ночного снижения и утреннюю динамику АД. Состояние внутрисердечной гемодинамики исследовали методом эхокардиографии на аппарате HDI 5000 Sono CT («ALT Philips», США) по стандартной методике и из стандартных доступов; определяли конечный диастолический и систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки; массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux (1986) [25]. Индекс массы миокарда определяли по формуле: ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТ, где ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ППТ – площадь поверхности тела определялась по таблице Dubois. Согласно Российским рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ (РКО, 2020) ГЛЖ определяли при ИММЛЖ >125 г/м² для мужчин. Типы геометрии ЛЖ выделяли в зависимости от ИММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ. Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ вычисляли по формуле: ОТС = 2 ТЗСЛЖ/КДР, где ОТС – относи-

тельная толщина стенок ЛЖ; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; КДР – конечный диастолический размер ЛЖ. В норме ОТС составляет менее 0,42. Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ для мужчин (ВНОК, 2010): нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ): ИММЛЖ <125 г/м², ОТС <0,42; концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ): ИММЛЖ <125 г/м², ОТС ≥0,42; концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ): ИММЛЖ >125 г/м², ОТС ≥0,42; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ): ИММЛЖ >125 г/м², ОТС <0,42. При оценке трансмитрального кровотока наличие диастолической дисфункции левого желудочка (ДДФ ЛЖ) по типу «замедленной релаксации» констатировалось при отношении Е/А менее 1, сочетающемся с увеличением времени изоволюмического расслабления ЛЖ более 110 мс и времени замедления раннего диастолического наполнения более 240 мс. ДДФ ЛЖ по «рестриктивному» типу устанавливалась в случае увеличения отношения Е/А более 1,6, сопровождавшегося укорочением фазы изоволюмического расслабления менее 70 мс и времени замедления раннего диастолического наполнения менее 150 мс.

Определение содержания активности матриксной металлопротеиназы 1 (ММП-1) и ее тканевого ингибитора 1 (ТИММП-1), уровня трансформирующего фактора роста β1 (ТФР-β1) в образцах сыворотки крови осуществляли с помощью коммерческой тест-системы Bender MedSystems (Австрия). Путем сопоставления результатов ЭКГ и ЭхоКГ производили расчет объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) в % по методике J. Shirani et al. [26] на основании общего вольтажа комплекса QRS (мм) в 12 стандартных отведениях, роста (м), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (г): ОФИК = (1-1,3 × [общий QRS × рост] / ММЛЖ) × 100 [27]. Статистическая обработка результатов была выполнена с использованием программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Статистические данные представляли в виде среднearифметического значения и общего среднего (M±m). Корреляционный анализ количественных величин проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона. Достоверным считали уровень значимости p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

При исследовании у пациентов с АГ выявлено статистически значимое повышение уровней всех

Таблица 1

Основные клинические показатели у пациентов с АГ

Table 1

Main clinical parameters in patients with AH

Параметр	Значение
Средний возраст, лет	48,1±4,6
Длительность АГ, лет	8,5±4,3
САД, мм рт.ст.	162,7±8,4
ДАД, мм рт.ст.	95,3±6,1
ИМТ, кг/м ²	31,4 ±2,6
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, %	74
Курение, %	68

сывороточных маркеров обмена коллагена по сравнению с группой контроля (p<0,01). Данные представлены в табл. 2.

Уровень ТФР-β1, отражающий пролиферативную активность фибробластов при трансформации их в миофибробласты у больных АГ, был статистически значимо выше (p=0,003), чем у лиц контрольной группы. При оценке уровня ММП-1, которая участвует в деградации коллагена, выявлено статистически значимое повышение у больных АГ (457,4 нг/мл; p<0,001) по сравнению с контрольной группой. Уровень ТИММП-1, который является естественным антагонистом ММП-1, составил у больных АГ (1842,1±286,2) нг/мл по сравнению с контрольной группой [(803,4±172,4) нг/мл; p=0,004]. Были выявлены статистически значимые различия в показателях баланса коллагена (ММП-1/ТИММП-1) у больных АГ по сравнению с контрольной группой. Это говорит о том, что у пациентов с АГ интенсивность утилизации внеклеточного коллагена снижена и недостаточно уравнивает повышенный синтез коллагена, что приводит к избыточному фиброзу сердца. Как видно из табл. 2, показатели ОФИК у пациентов с АГ статистически значимо (p<0,01) превышали таковые в контрольной группе. Таким образом, у больных АГ происходит перестройка компонентов межклеточного матрикса и нарушение равновесия в системе ММП-1/ТИММП-1, характеризующейся смещением баланса коллагена в сторону фиброза (повышение уровня ТФР-β1, ТИММП-1, снижение соотношения ММП-1/ТИММП-1 и увеличение ОФИК). Значительное увеличение показателя ОФИК в группе больных АГ относительно контрольной группы также косвенно свидетельствует о высокой интенсивности интерстициального коллагеногенеза в миокарде этих пациентов.

При проведении ЭхоКГ выявлена ДДФ ЛЖ по типу «замедленной релаксации» у 50 (61%) больных, «рестриктивный» тип – у 2 (2,4%) больных. Корреляционный анализ установил положительную связь уровней ТИММП-1 с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу (r=0,49; p=0,03), а также с пиковой скоростью позднего наполнения правого желудочка (r=0,45; p=0,02). Было также установлено, что в группе больных с увеличенным ИММЛЖ уровень ТИММП-1 был достоверно выше, чем у

Таблица 2

Характеристика сывороточных маркеров обмена коллагена и ОФИК у больных АГ

Table 2

Characteristics of serum markers of collagen metabolism and volumetric fraction of interstitial collagen in AH patients

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Больные АГ (n=82)
ММП-1, нг/мл	63,96±5,02	457,4±34,2*
ТИММП-1, нг/мл	803,4±172,4	1842,1±186,2*
ММП-1/ТИММП-1	0,07±0,02	0,29±0,05*
ТФР-β ₁ , нг/мл	5,92±0,85	31,6±5,81*
ОФИК, %	3,2±0,57	12,1±1,54*

Примечание: *p – уровень статистической значимости различий с группой контроля.

больных с нормальным ИММЛЖ. В группе больных с нормальной геометрией ЛЖ уровень ММП-1 достоверно выше, чем в группе больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ. Уровень ТФР-β1 также демонстрировал более высокие показатели в группе больных с увеличенным ИММЛЖ. В группе, объединившей больных с концентрическим и эксцентрическим типами гипертрофии ЛЖ, по сравнению с больными, имеющими прогностически более благоприятные типы ремоделирования (больные с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ), содержание ММП-1 было достоверно ниже, а ее ингибитора – значимо выше. Содержание ТФР-β1 было несколько выше, чем в группе больных с нормальной геометрией ЛЖ. В группе больных, имеющих признаки ДДФ ЛЖ, содержание ММП-1 и ее ингибитора было достоверно выше по сравнению с группой пациентов с нормальной геометрией ЛЖ. При изучении связей сывороточных концентраций ММП-1, ее ингибитора и ТФР-β1 с показателями суточного мониторинга АД были выявлены положительные корреляционные связи с большинством показателей, рассчитываемых по данным СМАД.

Исследования, в которых изучались механизмы развития ремоделирования сердца у больных АГ, демонстрируют, что развитие этого процесса вызвано дисбалансом между ММП и их ингибиторами. G.C. Koenig et al. (2012) [28] показали, что ММП-1 играет значимую роль в процессе ангиогенеза как утилизатор экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) у пациентов с инфарктом миокарда. На характер течения ремоделирования влияют объем поврежденного миокарда, выраженность воспаления, нагрузка на интактный миокард. Повышенное пульсовое АД, обусловленное снижением эластичности сосудов у больных АГ, строго ассоциируется с поражением органов-мишеней [29]. При АГ происходит утолщение среднего слоя стенки сосудов, уменьшение их просвета и увеличение содержания внеклеточного матрикса. Поэтому объяснимой представляется выявленная в нашем исследовании положительная корреляционная связь уровней ТИММП-1, тормозящего утилизацию коллагена, со значением пульсового АД, отражающего степень накопления коллагеновой ткани в сосудах, а также отрицательная корреляция между уровнем ТИММП-1 и величиной ДАД. Гипертонический индекс времени и нормированный индекс площади являются показателями количественной оценки величины нагрузки повышенным давлением, оказываемой на органы-мишени [30], и более точно, чем средние 24-часовые значения АД отражают гипертоническую нагрузку [31]. В нашем исследовании было установлено, что повышение значений индексов нагрузки давлением ассоциируется со снижением уровней ММП-1, что, вероятно, обусловлено снижением деградации коллагена в миокарде.

К настоящему времени многочисленные исследования продемонстрировали, что степень органных изменений при АГ положительно коррелирует с вариабельностью уровня АД независимо от его средних величин [32]. Выявленная в нашей

работе положительная связь значений вариабельности САД, пульсового АД с уровнями ТИММП-1 может указывать на то, что увеличение вариабельности связано со снижением деградации коллагена вследствие усиления ингибирования коллагеназы. По данным Фремингемского исследования, уровень ТИММП-1 положительно коррелирует с возрастом, мужским полом, индексом Кетле [33]. В ряде исследований показано, что активность ТИММП-1 является маркером баланса коллагена не только при сердечно-сосудистой патологии (в частности, при ИБС, АГ, ХСН), но и универсальным маркером фиброза ЭЦМ различных органов (например, почек) [34–37]. Установлено, что у больных, перенесших ИМ, повышенный сывороточный уровень ТИММП-1 ассоциируется с возрастанием на 39% риска сердечно-сосудистых осложнений [38].

Выявленное в нашей работе повышение уровня ТИММП-1 у больных с увеличенным ИММ ЛЖ свидетельствует о том, что масса миокарда увеличивается как за счет гипертрофии, так и вследствие увеличения содержания фиброзной ткани. В проведенном нами исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между уровнями ТИММП-1 и толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу. Наши данные свидетельствуют о том, что наличие у больных концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ ассоциируется с достоверно более высоким содержанием ингибитора ММП-1, которая в норме обеспечивает распад коллагена в миокарде.

Учитывая биологическую роль ММП-1 и ТИММП-1, можно предположить, что дисбаланс в этой системе ведет к нарушению структуры ЭЦМ миокарда, способствуя тем самым ремоделированию сердца и фиброзу миокарда. Подтверждением этому служит установленная нами умеренная теснота корреляционной взаимосвязи КДО ЛЖ и ТИММП-1 ($r=0,32$ и $0,33$; $p<0,05$), КСО и ТИММП-1 ($r=0,39$ и $0,41$; $p=0,05$) и достаточно выраженная теснота отрицательной корреляционной связи между ТИММП-1 и ФВ ЛЖ ($r = -0,40$ и $0,43$; $p=0,05$) у пациентов с АГ.

На основании полученных результатов F. Kuwahara et al. [39] сделан вывод, что ТФР-β1, который инициирует развитие миокардиального фиброза при АГ, оказывает воздействие на развитие диастолической дисфункции путем повышения жесткости миокарда. Считается, что одним из путей реализации профиброгенного эффекта ТФР-β1 является воздействие на систему ММП-1 и ее тканевого ингибитора. Во многих исследованиях было доказано, что ММП-1 и ее тканевой ингибитор 1-го класса имеют непосредственное отношение к ремоделированию миокарда ЛЖ при дилатационной кардиомиопатии, инфаркте миокарда, токсическом влиянии адриамицина на миокард, а также при перегрузке давлением при АГ. Считается, что при АГ дисбаланс комплекса ММП-1–ТИММП-1 происходит в сторону повышения содержания ТИММП-1 и снижения содержания ММП-1, что приводит к чрезмерному накоплению коллагена ЭЦМ и формированию реактивного фиброза миокарда [40].

Выводы. Таким образом, у работников локомотивных бригад с АГ выявлено повышенное содержа-

ние ТФР- β 1, ММП-1 и ТИММП-1 в сыворотке крови, которое коррелировало с некоторыми показателями СМАД, толщиной миокарда левого желудочка.

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

1. The World Health Report: Reducing Risk, Promoting Healthy Life. – Geneva: World Health Organization, 2002. – 236 p.
2. Imbalance between matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling / M.M. Castro [et al.] // *Matrix. Biol.* – 2010. – Vol. 29 (3). – P.194–201. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.11.005. Epub 2009 Dec 5.
3. Оганов, Р.Г. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2015. – № 3 (3). – С.60–67. DOI: 10.20996/1819-6446-2007-3-3-60-67.
4. Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals / D. Conen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P.1378–1384. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp072.
5. Казидзева, Е.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их динамика у работников локомотивных бригад / Е.Н. Казидзева, И.Н. Сергунина, Ю.Л. Веневцева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2018. – № 17 (3). – С.53–58. – URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-3-53-58>
6. Цфасман, А.З. Профессия и гипертония: монография / А.З. Цфасман. – Москва: Эксмо, 2012. – 191 с.
7. Полозова, Э.И. Особенности структурно-геометрической перестройки левого желудочка у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / Э.И. Полозова, Н.Н. Мамкина // *Ульяновский медико-биологический журнал.* – 2017. – № 4. – С.26–33. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8737.
8. Bonnans, C. Remodelling the extracellular matrix in development and disease / C. Bonnans, J. Chou, Z. Werb // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2014. – № 15 (12). – P.786–801. DOI: 10.1038/nrm3904.
9. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение / А.Г. Овчинников [и др.] // *Кардиология.* – 2017. – № 57 (2S). – С.367–382. – URL: <https://doi.org/10.18087/cardio.2393>
10. Franssen, C. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction / C. Franssen, A. González Miqueo // *Neth. Heart J.* – 2016. – Vol. 24 (4). – P.259–67. DOI: 10.1007/s12471-016-0812-z.
11. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease / D. Fan [et al.] // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2012. – № 5. – P.15. DOI: 10.1186/1755-1536-5-15.
12. Spinale, F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function / F.G. Spinale // *Physiological Reviews.* – 2007. – Vol. 87 (4). – P.1285–342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
13. Tschope, C. New insights in (inter) cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction / C. Tschope, S. Van Linthout // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2014. – Vol. 11 (4). – P.436–444. DOI: 10.1007/s11897-014-0219-3.
14. Matrix Metalloproteinases in Essential Hypertension / E. Androulakis [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry.* – 2012. – № 12 (10). – P.1149–1158. DOI: 10.2174/1568026611208011149.
15. Spinale, F.G. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function / F.G. Spinale // *Physiol. Rev.* – 2007 – Vol. 87. – P.1285–1342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
16. Lindsay, M.M. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension / M.M. Lindsay, P. Maxwell, F.G. Dunn // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40. – P.136–141. DOI: 10.1161/01.hyp.0000024573.17293.23.
17. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment / A.J. Zervoudaki [et al.] // *Hum. Hypertens.* – 2003. – Vol. 17. – P.119–124. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001518.
18. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling / Y.Y. Li [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2000. – Vol. 46. – P.214–224. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00003-1.
19. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure / B. López [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P.89–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.077.
20. Структурно-функциональные изменения сердца и артерий и их связь с металлопротеиназной активностью в крови у больных артериальной гипертензией / Ф.М. Хежева [и др.] // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – Т. 16, № 2. – С.202–207.
21. Wynn, T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T.A. Wynn // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214 (2). – P.199–210. DOI: 10.1002/path.2277.
22. Анализ уровня трансформирующего фактора роста β 1 при хронической сердечной недостаточности / Л.П. Воронина [и др.] // *Астраханский медицинский журнал.* – 2018. – № 3 (13). – С.9–15. DOI 10.17021/2018.13.3.9.15.
23. TGF- β 1 affects cell-cell adhesion in the heart in an NCAM1-dependent mechanism / M.A. Ackermann [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2017. – Vol. 112. – P.49–57. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.08.015.
24. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. – Москва, 2020. – 136 с. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
25. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements / R.B. Devereux [et al.] // *J. Am. Coll.* – 1984. – Vol. 4, № 6. – P.1222–1230. DOI: 10.1016/s0735-1097(84)80141-2.
26. Shirani, J. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure / J. Shirani, R. Pick, Y. Quo // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69. – P.1502. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90914-k.
27. Kwong, R.Y. Infarct haemorrhage detected by cardiac magnetic resonance imaging: are we seeing the latest culprit in adverse left ventricular remodeling / R.Y. Kwong, M.A. Pfeffer // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 12. – P.1431–1433. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp193.
28. MT1-MMP-dependent remodeling of cardiac extracellular matrix structure and function following myocardial infarction

- / G.C. Koenig [et al.] // Am. J. Pathol. – 2012. – № 180 (5). – P.1863–1878. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.01.022.
29. Протасов, К.В. Сосудистый возраст и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии / К.В. Протасов, Д.А. Синкевич, О.В. Федоришина // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 17 (5). – P.448–453. – URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2011-17-5-448-453>
 30. Крюков, Н.Н. Особенности взаимосвязи между N-терминальным промозговым натрийуретическим пептидом и показателями суточного мониторирования артериального давления у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / Н.Н. Крюков, И.В. Губарева // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22 (3). – С.263–273. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.
 31. ESH guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure // Monitoring J. Hypertens. – 2008. – № 26. – P.505–1530. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328308da66.
 32. Оценка взаимосвязи мозгового натрийуретического пептида и показателей суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью / А.У. Костоева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 3. – С.311–315. – URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-16-3-311-315>
 33. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study / J. Sundstrom [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25, № 17. – P.1509–1516. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.05.029.
 34. Androulakis, E. The Role of Matrix Metalloproteinases in Essential Hypertension / E. Androulakis [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2012. – № 12 (10). – P.1149–1158. DOI: 10.2174/1568026611208011149.
 35. Fan, D. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease / D. Fan [et al.] // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2012. – № 5. – P.15. DOI: 10.1186/1755-1536-5-15.
 36. Маркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса и методы их исследования / Е.В. Туш [и др.] // Современные технологии в медицине – 2019. – № 11 (2). – С.133–149. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.20.
 37. Imbalance between matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling / M.M. Castro [et al.] // Matrix. Biol. – 2010. – Vol. 29 (3). – P.194–201. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.11.005.
 38. Usefulness of plasma tissue inhibitor of metalloproteinases as markers of prognosis after acute myocardial infarction / D. Kelly [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 106 (4). – P.477–482. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.060.
 39. Kuwahara, F. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats / F. Kuwahara, H. Kai, K. Tokuda // Circulat. – 2002. – № 106 (1). – P.130–138. DOI: 10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0.
 40. Laviades, C. Abnormalities of the Extracellular Degradation of Collagen Type I in Essential Hypertension / C. Laviades, N. Varo, J. Fernandez // Circulat. – 1998. – № 98. – P.535–540. DOI: 10.1161/01.cir.98.6.535.
- hypertensive vascular remodeling. Matrix Biol. 2010; 29 (3): 194–201. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.11.005
3. Oganov RG, Pogosova GV. Stress: chto my znaem segodnya ob etom faktore riska? [Stress: What Do We Know About This Risk Factor Today?]. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2007; 3: 60-67. DOI: 10.20996/1819-6446-2007-3-3-60-67.
 4. Conen D, et al. Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals. Eur Heart J. 2009; 30: 1378–1384. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp072.
 5. Kazidaeva EN, Sergunina IN, Venevceva YuL. Faktory riska serdechno-sosudistyh zabolevanij i ih dinamika u rabotnikov lokomotivnyh brigad [Risk factors of cardiovascular diseases and their dynamics among workers of locomotive brigades]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2018; 17(3): 53-58. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-3-53-58.
 6. Cfasman AZ. Professiya i gipertoniya: monografiya [Profession and hypertension: monograph]. Moskva: Eksmo [Moscow: Eksmo]. 2012; 191 p.
 7. Polozova EI, Mamkina NN. Osobennosti strukturno-geometricheskoj perestrojki levogo zheludochka u bol'nyh s metabolicheskim sindromom i arterial'noj gipertenziej [Features of structural and geometric rearrangement of the left ventricle in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension]. Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal [Ulyanovsk medical and biological journal]. 2017; 4: 26-33. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8737.
 8. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014; 15 (12): 786-801. DOI: 10.1038/nrm3904
 9. Ovchinnikov AG, et al. Disfunkciya levogo zheludochka pri gipertonicheskom serdce: sovremennyy vzglyad na patogenez i lechenie [Dysfunction of the left ventricle in hypertensive heart: a modern view of the pathogenesis and treatment]. Kardiologiya [Cardiology]. 2017; 57 (2S): 367-382. DOI: 10.18087/cardio.2393.
 10. Franssen C, González Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. Neth Heart J. 2016; 24 (4): 259–267. DOI: 10.1007/s12471 016 0812 z.
 11. Fan D, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. Fibrogenesis Tissue Repair. 2012; 5: 15. DOI: 10.1186/1755-1536-5-15.
 12. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. Physiological Reviews. 2007; 87 (4): 1285–1342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
 13. Tschope C, Linthout Van S. New insights in (inter) cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction. Curr Heart Fail Rep. 2014; 11 (4): 436–444. DOI: 10.1007/s11897 014 0219 3.
 14. Androulakis E, et al. Matrix Metalloproteinases in Essential Hypertension. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2012; 12 (10): 1149–1158. DOI: 10.2174/1568026611208011149
 15. Spinale FG. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function. Physiol Rev. 2007; 87: 1285–1342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
 16. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. Hypertension. 2002; 40: 136–141.
 17. Zervoudaki AJ, et al. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment. Hum Hypertens. 2003; 17: 119–124. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001518.

REFERENCES

1. World Health Organization. The World Health Report: Reducing Risk, Promoting Healthy Life. Geneva. 2002; 236 p.
2. Castro MM, et al. Imbalance between matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinases in

18. Li YY, et al. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. *Cardiovascular Research*. 2000; 46: 214–224. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00003-1.
19. López B, et al. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 89–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.077.
20. Hezheva FM, et al. Strukturno-funkcional'nye izmeneniya serdca i arterij i ih svyaz' s metalloproteinaznoj aktivnost'yu v krvi u bol'nyh arterial'noj gipertenziej [Structural and functional changes in the heart and arteries and their relationship with metalloproteinase activity in the blood in patients with arterial hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2010; 16 (2): 202-207.
21. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008; 214 (2): 199–210. DOI: 10.1002/path.2277.
22. Voronina LP, et al. Analiz urovnya transformiruyushchego faktora rosta $\beta 1$ pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Analysis of the level of transforming growth factor $\beta 1$ in chronic heart failure]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan medical journal]*. 2018; 3 (13): 9–15. DOI 10.17021/2018.13.3.9.15
23. Ackermann MA, et al. TGF- $\beta 1$ affects cell-cell adhesion in the heart in an NCAM1-dependent mechanism. *J Mol Cell Cardiol*. 2017; 112: 49-57. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.08.015.
24. Klinicheskie rekomendacii [Clinical guidelines]. *Arterial'naya gipertenziya u vzroslyh [Arterial hypertension in adults]*. Moskva [Moscow]. 2020; 136 p. https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
25. Devereux RB, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll*. 1984; 4 (6): 1222–1230. DOI: 10.1016/s0735-1097(84)80141-2.
26. Shirani J, Pick R, Quo Y. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1992; 69: 1502. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90914-k.
27. Kwong RY, Pfeffer MA. Infarct haemorrhage detected by cardiac magnetic resonance imaging: are we seeing the latest culprit in adverse left ventricular remodeling. *Eur Heart J*. 2009; 12 (30): 1431–1433. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp193.
28. Koenig GC. MT1-MMP-dependent remodeling of cardiac extracellular matrix structure and function following myocardial infarction. *Am J Pathol*. 2012; 180 (5): 1863–1878. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.01.022.
29. Protasov KV, Sinkevich DA, Fedorishina OV. Sosudistyy vozrast i serdechno-sosudistoe remodelirovanie pri arterial'noj gipertenzii [Vascular age and cardiovascular remodeling in arterial hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2011; 17 (5): 448-453. DOI: 10.18705/1607-419X-2011-17-5-448-453.
30. Kryukov NN, Gubareva IV. Osobennosti vzaimosvyazi mezhdru N terminal'nym promozgovym natrijoreticheskim peptidom i pokazatelyami sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u muzhchin srednego vozrasta s arterial'noj gipertenziej i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Peculiarities of the relationship between the N-terminal promoter natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged men with arterial hypertension and chronic heart failure]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2016; 22 (3): 263–273. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.
31. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008; 26 (8): 1505-1526. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328308da66.
32. Kostoeva AU, et al. Ocenka vzaimosvyazi mozgovogo natrijoreticheskogo peptida i pokazatelej sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u bol'nyh gipertonicheskoy bolezn'yu [Assessment of the relationship between brain natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in hypertensive patients]. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. 2010; 3 (16): 311-315. DOI: 10.18705/1607-419X-2010-16-3-311-315.
33. Sundstrom J, et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study. *Eur Heart J*. 2004; 17 (25): 1509–1516. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.05.029.
34. Androulakis E, et al. The Role of Matrix Metalloproteinases in Essential Hypertension. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2012; 12 (10): 1149–1158. DOI: 10.2174/1568026611208011149.
35. Fan D, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012; 5: 15. DOI: 10.1186/1755-1536-5-15.
36. Tush EV, et al. Markery sostoyaniya ekstracellyulyarnogo matriksa i metody ih issledovaniya [Markers of the state of the extracellular matrix and methods of their research]. *Sovremennyye tekhnologii v medicine [Modern technologies in medicine]*. 2019; 11 (2): 133–149. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.20.
37. Castro MM, et al. Imbalance between matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling. *Matrix Biol*. 2010; 29 (3): 194–201. DOI: 10.1016/j.matbio.2009.11.005.
38. Kelly D, et al. Usefulness of plasma tissue inhibitor of metalloproteinases as markers of prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010; 106 (4): 477–482. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.060.
39. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K. Transforming growth factor- β function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulat*. 2002; 106 (1): 130-138. DOI: 10.1161/01.cir.0000020689.12472.e0.
40. Laviades C, Varo N, Fernandez J. Abnormalities of the Extracellular Degradation of Collagen Type I in Essential Hypertension. *Circulat*. 1998; 98: 535-540. DOI: 10.1161/01.cir.98.6.535

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ВАРИАНТА ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ

САЙФУТДИНОВ ИЛЬЯС МАРАТОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5768-6096; канд. мед. наук, зав. отделением эндоскопии ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а, e-mail: ISayfutdinov@mail.ru

КРАСИЛЬНИКОВ ДМИТРИЙ МИХАЙЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4973-4040; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: dmkras131@gmail.com

СЛАВИН ЛЕВ ЕФИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4121-4545; докт. мед. наук, профессор кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии; главный специалист по хирургии ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а

ХАЙРУЛЛИН РУСТЕМ НАИЛЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0006-1386; докт. мед. наук, генеральный директор ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а

ЗИМАГУЛОВ РУСТЕМ ТАЛГАТОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7250-0528; канд. мед. наук, зав. отделением хирургии ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а

ПАНАСЮК МИХАИЛ ВАЛЕНТИНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2884-8815; докт. наук, профессор, ведущий специалист отдела организации и сопровождения научных исследований НИИ системной медицины ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а

Реферат. Введение. При использовании традиционных эндоскопических способов лечения холедохолитиаза остаются нерешенными вопросы, связанные с сохраняющимся высоким риском постманипуляционных осложнений. Приоритетной задачей является разработка новых способов эндоскопического лечения, которые позволят предотвратить развитие послеоперационных осложнений. **Цель исследования** – на основании сравнительного анализа различных способов эндоскопических вмешательств у пациентов с холедохолитиазом определить оптимальный вариант лечения. **Материал и методы.** В работе представлены результаты эндоскопических вмешательств у 127 пациентов с холедохолитиазом. Из них 84 пациента составили основную группу, в которой лечение холедохолитиаза проводилось по авторскому способу, включающим два оперативных этапа: на первом выполняли парциальную папиллотомию, временное стентирование общего желчного (в 100%) и главного панкреатического протоков (в 45%), папиллотомию над стентом до мышечного слоя сфинктера Одди; на втором через 2–4 сут удаляли билиарный стент, осуществляли литоэкстракцию, релаксацию желчного протока. Панкреатический и билиарный стенты извлекали через сутки и 3–8 нед соответственно. Группу сравнения сформировали из 43 пациентов, которым проводили эндоскопические операции классическими общеизвестными способами. **Результаты и их обсуждение.** Проведенный анализ показал, что при различиях в группах с классическим способом и авторским способом эндоскопического лечения холедохолитиаза между уровнями показателей «Среднее количество операций на 1 пациента» (2,05 операций с диапазоном от 1 до 4 при выполнении классическим способом против 2,41 операций с диапазоном от 2 до 5 при авторском способе; $p=0,0176$) и «Длительность госпитализации» (10,4 – 8,95 дня; $p=0,0377$) существует обратная связь между показателями количества операций и длительности госпитализации, что во многом обусловлено различием уровней показателя частоты развития ранних послеоперационных осложнений ($p=0,0005$). В основной группе превышение в 20 раз уровня амилазы в крови относительно референсных значений не привело к развитию острого панкреатита, распространенность которого была в 7 раз меньше по сравнению с группой сравнения ($p=0,001$). **Выводы.** Всестороннее изучение результатов эндоскопического лечения пациентов с холедохолитиазом при применении различных вариантов вмешательств показало убедительное превосходство разработанного нами авторского метода оперативного пособия.

Ключевые слова: авторский способ эндоскопического лечения холедохолитиазом, литоэкстракция, ранние послеоперационные осложнения.

Для ссылки: Выбор оптимального варианта эндоскопического лечения пациентов с холедохолитиазом / И.М. Сайфутдинов, Д.М. Красильников, Л.Е. Славин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.58–67. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).58-67.

SELECTION OF THE OPTIMAL ENDOSCOPIC TREATMENT OPTION FOR PATIENTS WITH CHOLEDOCHOLITHIASIS

SAYFUTDINOV ILYAS M., ORCID ID: 0000-0002-5768-6096; C. Med. Sci., the Head of endoscopy of the Department of Interregional Clinic and Diagnostic Center, Russia, 420101, Kazan, Karbyshev str., 12a, e-mail: ISayfutdinov@mail.ru

KRASILNIKOV DMITRIY M., ORCID ID: 0000-0003-4973-4040; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of surgical diseases of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: dmkras131@gmail.com

SLAVIN LEV E., ORCID ID: 0000-0002-4121-4545; D. Med. Sci., professor of the Department of endoscopy, general and endoscopic surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional; Chief specialist for surgery of Interregional Clinic and Diagnostic Center, Russia, 420101, Kazan, Karbyshev str., 12a

KHAYRULLIN RUSTEM N., ORCID ID: 0000-0002-0006-1386; D. Med. Sci., General Manager of Interregional Clinical Diagnostic Center; Honored doctor of the Republic of Tatarstan, Russia, 420101, Kazan, Karbyshev str., 12a

ZIMAGULOV RUSTEM T., ORCID ID: 0000-0002-7250-0528; C. Med. Sci., the Head of the Department of surgery of Interregional Clinic and Diagnostic Center, Russia, 420101, Kazan, Karbyshev str., 12a

Abstract. Introduction. When using traditional endoscopic methods of choledocholithiasis treatment, the issues related to the remaining high risk of post manipulative complications remain unsolved. The priority task is the development of new methods of endoscopic treatment, which will prevent the development of postoperative complications. **Aim.** The aim of the study was to determine the optimal treatment option based on the comparative analysis of different ways of endoscopic interventions in patients with choledocholithiasis. **Material and methods.** The paper presents the outcomes of endoscopic interventions in 127 patients with choledocholithiasis. Of them 84 patients composed the main group in which choledocholithiasis treatment was performed according to the original method including two operative stages. On the first one we performed partial papillotomy, temporary stenting of common bile duct (in 100%) and main pancreatic duct (in 45%), and papillotomy over the stent to the muscular layer of Oddi sphincter. On the second one after 2–4 days the biliary stent was removed, lithoextraction was performed along with bile duct restenting. Pancreatic and biliary stents were removed after 24 hours and 3–8 weeks respectively. A comparison group was composed of 43 patients who underwent endoscopic surgeries by the classical well-known methods. **Results and discussion.** The analysis showed that the differences in the groups with classical method of choledocholithiasis endoscopic treatment (CMCLET) and original method of choledocholithiasis endoscopic treatment (OMCLET) between the levels of «Average number of surgeries per patient» (2,05 surgeries ranging from 1 to 4 for CMCLET versus 2,41 surgeries ranging from 2 to 5 for OMCLET; $p=0,0176$) and «Duration of hospitalization» (10,4 days to 8,95 days; $p=0,0377$), there was an inverse relationship between the number of surgeries and duration of hospitalization, which was largely due to different levels of the rate of early postoperative complications ($p=0,0005$). Twenty times higher blood amylase levels in the main group compared to the reference values did not lead to the development of acute pancreatitis, the incidence of which was 7 times lower in the comparison group ($p=0,001$). **Conclusion.** Comprehensive study of the outcomes of endoscopic treatment in patients with choledocholithiasis using different variants of interventions has shown convincing superiority of the original method of surgical aid.

Key words: original method of endoscopic treatment in patients with choledocholithiasis, lithoextraction, early postoperative complications.

For reference: Sayfutdinov IM, Krasilnikov DM, Slavin LE, Khayrullin RN, Zimagulov RT, Panasyuk MV. Selection of the optimal endoscopic treatment options for patients with choledocholithiasis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 58-67. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).58-67.

Введение. Своевременная диагностика и выбор оптимального варианта лечения пациентов с холедохолитиазом (ХЛ) в каждом конкретном случае являются одной из сложных и актуальных проблем в современной хирургии [1, 2]. Прежде всего это заключается в особенностях течения заболевания, трудностях диагностики, развивающихся в большом количестве осложнений, приводящих у 16–40% пациентов к летальным исходам, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [3–5]. В связи с чем существует необходимость в разработке и внедрении новых методов хирургического лечения, в том числе у беременных [6, 7].

Бесспорно, что в настоящее время эндоскопические вмешательства с проведением папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) и литоэкстракции (ЛЭ) являются основными пособиями у пациентов с ХЛ [8]. Данные подходы к лечению ХЛ стали классическими, когда при неосложненном ХЛ в 43–82% случаев производится одноэтапное удаление конкрементов [9, 10].

Однако, несмотря на малотравматичность данных технологий и их возможности, в 3 – 15% наблюдений происходит развитие ранних послеоперационных осложнений (РПО) с летальностью, достигающей 4%, свойственных только этим манипуляциям [11–13]. Ряд исследований свидетельствуют о других серьезных последствиях традиционной ЭПСТ, которые проявляются на отдаленных сроках: недостаточность сфинктера Одди и возникающим при этом холангите, рецидиве ХЛ, папиллярном стенозе у 16,7% пациентов [14–16]. Исходя из этого, в лечении пациентов с ХЛ вопросы, связанные с использованием классического способа эндоскопического лечения ХЛ (КСЭЛХ), остаются нерешенными.

По нашему глубокому убеждению, разработка и внедрение в клиническую практику новых способов эндоскопического лечения пациентов с ХЛ, позволяющих предотвращать возможное развитие РПО, значительно улучшит непосредственные и отдаленные результаты вмешательств, качество жизни пациентов по сравнению с КСЭЛХ является приоритетной задачей.

Материал и методы. В работе проведен ретроспективный сравнительный анализ результатов эндоскопического лечения 127 пациентов с ХЛ (36 мужчин и 91 женщина в возрасте от 24 до 91 года), находившихся на стационарном лечении в отделении хирургии МКДЦ г. Казани с 2015 по 2020 г., сведения о них представлены в табл. 1.

Основную группу составили 84 пациента, операции которым осуществляли по разработанному нами

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1

Patients' characteristics

Показатель	КСЭЛХ	АСЭЛХ
Средний возраст пациента, лет	66,7	63,3
Муж/жен	13/30	23/61
Клиника механической желтухи (МЖ)	13 (30%)	27 (32%)
Патология, обуславливающая технические трудности выполнения вмешательства	27 (62,7%)	48 (57,1%)

Примечание: КСЭЛХ – классический способ эндоскопического лечения ХЛ; АСЭЛХ – авторский способ эндоскопического лечения ХЛ.

авторскому способу эндоскопического лечения ХЛ (АСЭЛХ; патент РФ на изобретение № 2644307 от 08.02.2018 г.), состоящего из двух основных оперативных этапов с обязательным предварительным проведением эндоскопической ультрасонографии. Для выполнения транспапиллярных вмешательств были задействованы видеодуоденоскопы TJF-160VR и V-70 (Olympus), мобильный С-образный рентгенохирургический аппарат с плоским детектором Veradius Neo (Philips).

У всех пациентов на первом этапе последовательно выполнялись капюляция большого дуоденального сосочка (БДС), парциальная папиллотомия (ПП), стентирование общего желчного протока (ОЖП) и атипичная папиллотомия (АП) над стентом. В 45% наблюдений при первичной капюляции БДС канюля со струной располагались не в ОЖП, а в главном панкреатическом протоке (ГПП). В связи с этим после ПП, перед стентированием ОЖП, выполнялось временное стентирование ГПП. Протяженность ПП не превышала 6–7 мм, что позволяло выполнить одновременную установку стентов в ОЖП и ГПП. Диаметр билиарного стента подбирался по данным эндоУЗИ в зависимости от размера конкремента: при диаметре до 8 мм устанавливали стент диаметром 2,3 мм (7,0 Fr), более 8 мм – 2,8 мм (8,5 Fr). Для проведения в ОЖП армированной оплетки литотриптора устанавливали стент диаметром 3,2 мм (10,0 Fr). Над билиарным стентом игольчатым папиллотомом на протяжении продольной складки выполняли послойное рассечение слизистой оболочки и подслизистого слоя до мышечных волокон сфинктера Одди.

Проведение ЛЭ, даже в случаях отсутствия механической желтухи и холангита, переносили на второй этап операции, который выполняли через 2–4 сут, при этом удаляли билиарный стент, производили внутрипротоковую литотрипсию, литоэкстракцию, повторное стентирование желчного протока. Количество проведенных операций зависело от числа и размеров конкрементов и составляло от одной до четырех. В 97,5% наблюдений стент из ГПП удаляли в конце второго оперативного этапа или через 1–2 сут после него (в 2,5% случаев). Основанием для этого являлось отсутствие высоких показателей амилазы после первого оперативного этапа. Стенты из ОЖП удаляли через 3–8 нед после выписки пациента. Группу сравнения составили 43 пациента, которым эндоскопическое лечение ХЛ выполнено классическим способом (КСЭЛХ).

Из исследования выведены все пациенты с заболеваниями, которые могли оказать воздействие на исход лечения и результаты сравнительного анализа: пациенты со стенозами БДС 3-й степени, конкрементами не менее 30 мм, с синдромами Мирizzi и Кароли, после резекций желудка по Б-II или его тотального удаления, с холецистохоледохеальным свищом.

Все группы исследуемых пациентов, которым операции были выполнены впервые, были репрезентативными.

В структуре патологии, обуславливающей технические трудности выполнения вмешательства в группе АСЭЛХ по сравнению с КСЭЛХ (24 случая

и 7 случаев), отмечалось статистически значимое различие уровня стеноза БДС ($p=0,0001$), у всех пациентов желчеотток был восстановлен в период одной госпитализации.

Контрольные исследования: дуоденоскопия с введением канюли в желчный проток, эндосонаграфию выполняли на сроках от 3 до 6 мес у 21 (25%) пациента основной группы и у 12 (28%) – в группе сравнения.

Анализ данных производили с помощью пакета прикладных программ Stat Soft Statistica10. Статистические исследования межгрупповых различий осуществляли на основе непараметрических тестов Манна–Уитни. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. При проведении статистического анализа было установлено, что для независимых выборок пациентов в группах КСЭЛХ и АСЭЛХ характерны статистически значимые различия между уровнями признаков (показателями) «Частота ранних послеоперационных осложнений» (16 случаев и 7 случаев; $p=0,0005$), включая острый панкреатит и механическую желтуху ($p=0,0004$), количество интраоперационных осложнений (7 случаев и 3 случая; $p=0,0107$).

В группе с КСЭЛХ среднее количество операций составило 2,05, так как только у 11 пациентов (25,6% от общего числа) удалось одномоментно выполнить ПСТ и ЛЭ. Причинами увеличения количества этапов стали множественный холедохолитиаз, интраоперационные кровотечения, ухудшение соматического состояния пациентов с тяжелой соматической патологией, которым седация была противопоказана (при длительности операции более 50 мин). При различии между уровнями показателей «Среднее количество операций на 1 пациента» (2,05 операций с диапазоном от 1 до 4 при выполнении КСЭЛХ против 2,41 операций с диапазоном от 2 до 5 при АСЭЛХ; $p=0,0176$) и «Длительность госпитализации» (10,4 – 8,95 дня; $p=0,0377$) очевидно, что увеличение среднего количества операций в группе АСЭЛХ сопряжено с уменьшением длительности госпитализации в этой группе.

Между группами пациентов, которым выполнено лечение в два этапа и в один этап (17 пациентов и 54 пациента), наблюдалось статистически значимое различие уровня показателя «Средняя продолжительность операции» (46,6 мин и 32,7 мин; $p=0,0102$).

Показатель амилазы, который повышался в обеих исследуемых группах примерно в 3 раза, имел статистически не различающиеся уровни значений в группах ($p=0,7546$). Однако частота возникновения острого постманипуляционного панкреатита (ОПП) при КСЭЛХ было в 7 раз выше, чем после АСЭЛХ (табл. 2). ОПП диагностировался нами как клинический синдром, включающий в себя присутствие сильных абдоминальных болей, повышение уровня амилазы более чем в 3 раза в течение 24 ч после процедуры и лейкоцитоз.

Наличие стеноза БДС при ХЛ повышает риск ОПП за счет роста числа пациентов с амилаземией в обеих группах ($p=0,0142$). В основной группе ОПП

Таблица 2

Гиперамилаземия и острый панкреатит
в исследуемых группах

Table 2

Hyperamylasemia and acute pancreatitis in study groups

Показатель	КСЭЛХ	АСЭЛХ
Гиперамилаземия	9 (20,9%)	16 (19,0%)
Острый панкреатит	7 (16,2%)	2 (2,3%)*

Примечание: *достоверное различие показателей (при уровне статистической значимости 95%; $p < 0,05$).

наблюдали у 4 пациентов с сочетанием ХЛ и тубулярного стеноза БДС, которым было выполнено стентирование ОЖП (3 пациента) и стентирование ОЖП и ГПП (1 пациент). При этом установлен уровень амилазы, превышающий верхнюю границу референсных значений в 20 и более раз (2418 ед/л и 4074 ед/л). ОПП легкой и средней степени тяжести развился у двух пациентов. В обоих случаях потребовались экстренные эндоскопические вмешательства: у одного пациента при уровне амилазы 4074 ед/л выполнено удаление билиарного стента и стентирование ГПП, у другого с уровнем амилазы 2318 ед/л потребовалась санация панкреатического стента. Второй оперативный этап выполнен у всех четырех пациентов в первоначально запланированные сроки. В группе АСЭЛХ при одновременном стентировании ОЖП и ГПП у 35 (92%) из 38 пациентов повышения уровня амилазы не было, дополнительно у 2 (5,5%) пациентов наблюдали бессимптомное 5-кратное превышение амилазы (567 ед/л и 867 ед/л).

В группе сравнения у 5 пациентов при сочетании ХЛ и стеноза БДС во всех случаях отмечалось превышение уровня амилазы от 10 до 20 раз (минимальный показатель – 1162 ед/л, максимальный – 1966 ед/л), и в течение первых 3 сут развилась клиника ОПП средней и тяжелой степени. В двух случаях ОПП средней тяжести развился при 3- и 5-кратном превышении уровня амилазы. Трем пациентам потребовалось проведение интенсивной терапии, что обусловило увеличение как сроков стационарного лечения, так и материальных затрат.

У пациентов при выполнении КСЭЛХ наблюдали интраоперационные кровотечения. Из них у 4 из 6 пациентов было невозможно детально визуализировать источник, в связи с гемотампонадой БДС, что препятствовало проведению вмешательства в один этап. В группе АСЭЛХ отмечено 3 интра- и одно послеоперационное кровотечение, во всех случаях успешно проведен эндоскопический гемостаз.

Структура ранних интра- и послеоперационных осложнений представлена в табл. 3.

Через 3–6 мес при контрольной дуоденоскопии после КСЭЛХ в 16,6% наблюдений выявлялось зияющее устье, в 50% – широкое раскрытие холедоходуodenального соустья после канюлирования общего желчного протока. При проведении эндоУЗИ в 41,6% случаев наблюдалась аэробилия. У пациентов после АСЭЛХ отсутствовала аэробилия, в 85,7% случаев отмечали сохранение интрамурального отдела холедоха до 85–90% от его первоначальной

Таблица 3

Структура ранних интра- и послеоперационных осложнений

Table 3

Structure of early intra- and postoperative complications

Показатель	КСЭЛХ	АСЭЛХ
Кровотечение	6 (14,0%)*	4 (4,7%)
Острый панкреатит	7 (16,2%)*	2 (2,3%)
Механическая желтуха и холангит, возникшие после эндоскопической операции	12 (27,09%)*	0

Примечание: *достоверное различие показателей (критерий $p < 0,05$); у двух пациентов отмечено 2 и более послеоперационных осложнения.

длины, с сохраненной порцией мышечного сфинктера, плотно «обхватывающей» канюлю, введенную в желчный проток.

С 2007 по 2020 г. нами выполнено 1779 эндоскопических вмешательств, среди которых 1167 операций произведены по поводу ХЛ. До 2016 г. лечение пациентов с ХЛ заключалось в классическом, одноэтапном проведении ПСТ и ЛЭ, что характеризовалось высоким риском развития различных осложнений и, как следствие, при этом отмечалось увеличение сроков лечения, ухудшение его результатов. С 2016 г. мы коренным образом изменили подход к лечению пациентов с ХЛ, основанный на создании и внедрении АСЭЛХ. Для реализации поставленных задач использовали известные оперативные пособия в определенной последовательности, которые имели клиническое и научно-практическое обоснование. Этапный подход в лечении пациентов с ХЛ не привел к прогнозируемому увеличению его продолжительности, а наоборот, позволил сократить не только длительность этапа по сравнению с КСЭЛХ, но и количество, степень тяжести РПО, тем самым способствовал улучшению результатов проведенных эндоскопических вмешательств.

Особое внимание мы придаем первому оперативному этапу, так как при канюляции БДС и ПП возникают условия для развития ОПП, особенно у пациентов с потенциально высокими факторами риска. В нашей работе все осложнения наблюдали исключительно во время или после первого оперативного этапа АСЭЛХ. Полученные результаты статистического анализа причинно-следственных отношений между гиперамилаземией и развитием ОПП позволили сделать выводы о том, что, во-первых, превышение уровня амилазы в крови в диапазоне от 5 до 20 раз относительно референсных значений может быть допустимым при стентировании ОЖП с проведением «декомпрессивной» послылойной папиллотомии над стентом с сохранением неизменных мышечных волокон. Во-вторых, принцип «первичная канюляция ГПП – одномоментное стентирование ГПП» является одним из основных факторов снижения риска развития ОПП и позволяет сократить количество попыток селективной канюляции желчного протока и среднюю продолжительность первого этапа операции. Однако результативность выполнения стентирования ГПП прогрессивно сни-

жается при выраженных фиброзных изменениях в ампуле БДС. В то же время успешное выполнение только стентирования ОЖП с высокой степенью вероятности снижает риск развития ОПП у данной категории пациентов.

Наблюдаемое нами кровотечение в раннем послеоперационном периоде у пациентов при АСЭЛХ стало показанием для постоянного проведения превентивного гемостаза по окончании первого оперативного этапа. Он заключался в быстром формировании плотного подслизистого инфильтрата между билиарным стентом и рассеченными слоями слизистой оболочки и подслизистого слоя путем введения в края папиллотомического разреза физиологического раствора в разведении с волювеном. Наличие билиарного стента также расширяло возможности гемостаза за счет селективной и безопасной коагуляции видимых сосудов исключительно подслизистого слоя. Три интраоперационных кровотечения не повлияли на увеличение количества этапов и их продолжительность. Напротив, более интенсивные интраоперационные кровотечения при проведении КСЭЛХ требовали дополнительных усилий для их остановки и, соответственно, приводили к увеличению продолжительности операции. Сокращение пересеченных мышечных волокон значительно усугубляло избирательное воздействие на источник кровотечения, особенно в области расположения крупных сосудов. Гемотампонада БДС приводила к досрочному завершению операции и, как следствие, к увеличению количества оперативных этапов.

Выполнение прецизионной послойной АП над билиарным стентом предотвращает сдавление билиарным стентом устья ГПП в случае изолированного стентирования ОЖП, исключает риск ретродуоденальной перфорации. Папиллотомия над стентом позволяет выделить и максимально сохранить мышечные волокна сфинктера Одди, не нанося им значительного и протяженного повреж-

дения, которое возникает при проведении традиционной ЭПСТ (рис. 1). Вследствие исключения «компрессионного» эффекта сфинктера Одди и подслизистого слоя продольной складки отчается большая растяжимость мышечных волокон сфинктера, эффект которой усиливается на 3–5-е сут за счет снижения проявлений постманипуляционного папиллита (рис. 2). Временная установка билиарного стента на первом этапе также исключает такие осложнения, как механическая желтуха и холангит, которые часто наблюдали в группе с КСЭЛХ вследствие вклинения фрагментов конкремента после литотрипсии в ампуле БДС.

На втором оперативном этапе, во время которого выполнялась литоэкстракция, осложнений не наблюдали (рис. 3). Установка стента в ОЖП на срок от 3 до 4 нед, а в случае сочетания ХЛ с папиллостенозом на срок до 8 нед позволяет предупредить развитие стеноза и рестеноза БДС на отдаленных сроках после проведения ПП и АП.

В представленной нами работе профилактика поздних послеоперационных осложнений решается на первом этапе путем сохранения мышечных волокон сфинктера Одди, несостоятельность которого может привести к диспепсическим расстройствам, диарее, рефлюкс-холангиту, рецидиву ХЛ. Первые результаты контрольных исследований через 3–6 мес позволили выявить существенные преимущества АСЭЛХ в решении данной проблемы (рис. 4).

Получение хороших и отличных отдаленных результатов обязывает нас в дальнейшем совершенствоваться и широко внедрять сфинктеросохраняющие операции у лиц всех возрастных групп.

Вывод. Всестороннее изучение результатов эндоскопического лечения пациентов с холедохолитиазом при применении различных вариантов вмешательств показало убедительное превосходство разработанного нами авторского метода оперативного пособия.

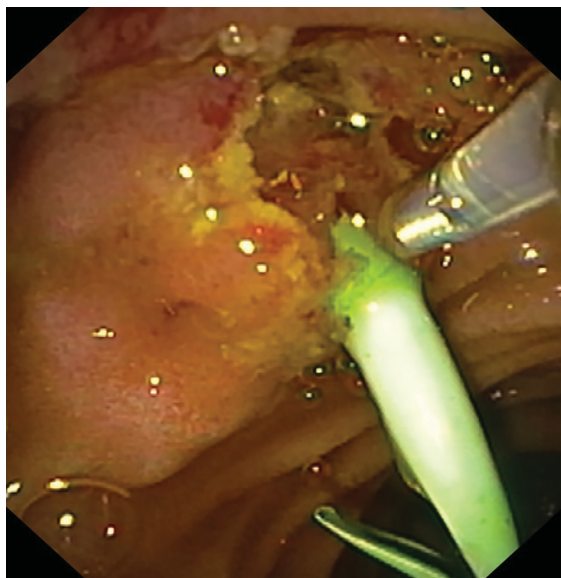


Рис. 1. Папиллотомия над билиарным стентом (эндоскопическое фото)
Fig. 1. Papillotomy over the biliary stent (endoscopic photo)

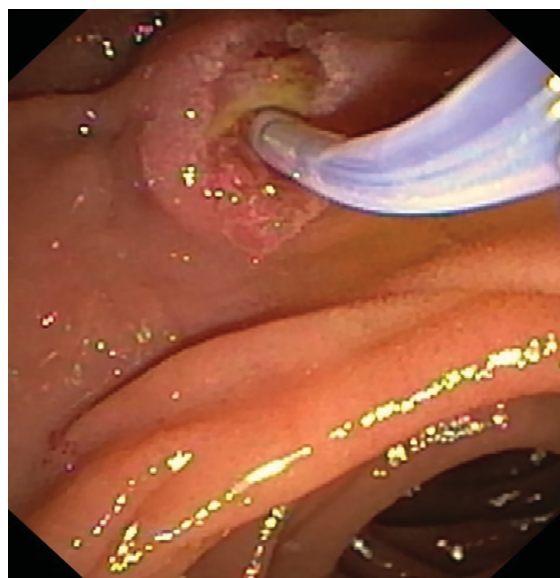


Рис. 2. Большой дуоденальный сосочек через 4 дня после первого этапа (эндоскопическое фото)
Fig. 2. Large duodenal papilla 4 days after the first stage (endoscopic photo)

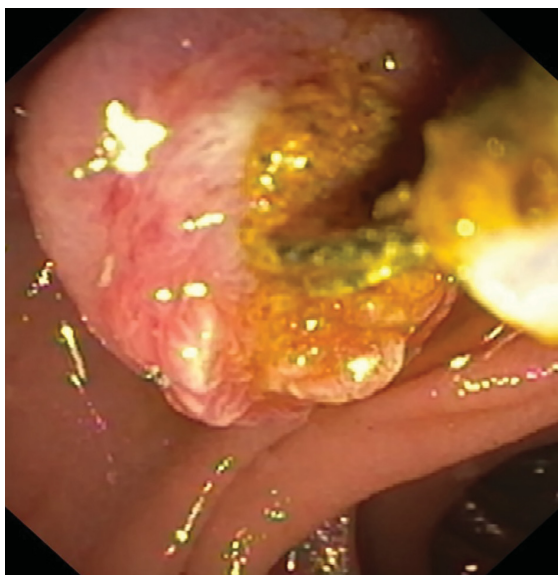


Рис. 3. Литоэкстракция на втором этапе (эндоскопическое фото)
 Fig. 3. Lithoextraction at the second stage (endoscopic photo)

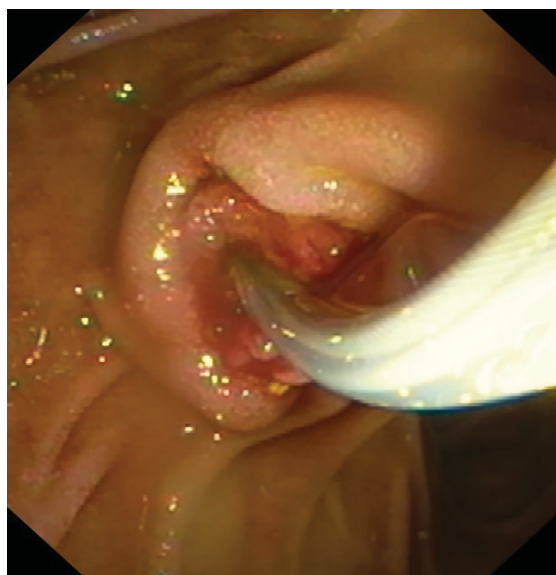


Рис. 4. Через 4 мес после операции. Мышечный сфинктер плотно «обхватывает» канюлю (эндоскопическое фото)
 Fig. 4. 4 months after surgery. The muscular sphincter tightly «wraps around» the cannula (endoscopic photo)

Introduction

Timely diagnosis and selection of the optimal treatment option for patients with choledocholithiasis (CL) in each case is one of the most difficult and topical issues in modern surgery [1, 2]. This is primarily due to peculiarities of the disease process, difficulties in diagnosis, and a large number of developing complications, that lead to fatal outcomes in 16–40% of patients, especially in elderly people and people of great age [3–5]. Therefore, there is a need to develop and implement new methods of surgical treatment, including in pregnant women [6, 7].

It is undisputed that endoscopic interventions with papillosphincterotomy (EPST) and lithoextraction (LE) are currently the main benefits for patients with CL [8]. These approaches to the treatment of CL have become classic, when uncomplicated CL is treated in 43–82% of cases with a single-stage concretions removal [9, 10].

However, despite the low-trauma nature of these techniques and their potential, early postoperative complications (EPC), which are unique to these procedures, occur in 3–15% of cases, with a mortality rate of up to 4% [11–13]. A number of studies have reported other serious long-term consequences of traditional EPST: Oddi's sphincter failure and resulting cholangitis, CL recurrence and papillary stenosis in 16,7% of patients [14–16]. On this basis, issues related to the use of classical methods of CL endoscopic treatment (CMCLET) remain unresolved in the treatment of patients with CL. We are deeply convinced that the development and implementation of new endoscopic treatment methods for patients with CL that prevent the possible development of EPC, significantly improve the immediate and long-term results of interventions and patients' quality of life in comparison with CMCLET is a priority task.

Material and methods. A retrospective comparative analysis of the endoscopic treatment results in 127 patients with CL (36 men and 91 women, aged 24 to 91 years) who stayed hospitalized at the Department of Surgery, ICDC, Kazan, from 2015 to 2020, data on them are presented in *table 1*.

Table 1

Patients' characteristics

Indicator	CMCLET	AMCLET
Average patient age	66,7	63,3
Male/Female	13/30	23/61
Clinic of obstructive jaundice (OJ)	13 (30%)	27 (32%)
Pathology causing technical difficulties in performing an intervention	27 (62,7%)	48 (57,1%)

The main group consisted of 84 patients who underwent surgeries according to our authorial method of CL endoscopic treatment (AMCLET) (patent of the Russian Federation for invention № 2644307 dated 08.02.2018), consisting of two main surgical stages with compulsory, preliminary carrying out of endoscopic ultrasonography. The TJF-160VR and V-70 Video Duodenoscope (Olympus), a mobile C-shaped radiosurgical device with a flat detector Veradius Neo (Philips) were used to perform transpapillary interventions.

In all patients, at the first stage, the following procedures were performed consecutively: Major duodenal papilla (MDP) cannulation, partial papillotomy (PP), common bile duct (CBD) stenting and atypical papillotomy (AP) over the stent. In 45% of cases, during primary MDP cannulation, the cannula with string was not placed in the CBD, but in the major pancreatic duct (MPD). Therefore, after PP, prior to CBD stenting,

temporary stenting of MPD was performed. The length of PP did not exceed 6–7 mm, which allowed to perform stenting of CBD and MPD simultaneously. The biliary stent diameter was chosen according to the endoscopic ultrasound data depending on the concrement size: at a diameter up to 8 mm a stent 2,3 mm (7 Fr), at more than 8 mm and 2,8 mm (8,5 Fr) was placed. To carry out a reinforced sheath lithotripter into the CBD, a 3,2 mm diameter stent (10 Fr) was inserted. Above the biliary stent a layer-by-layer dissection of the mucous membrane and submucosa up to the muscular fibres of the Oddi's sphincter was performed using a needle papillotome along the longitudinal fold. Lithoextraction (LE), even without obstructive jaundice and cholangitis, was postponed to the second stage of the surgery, which was carried out after 2–4 days, with removal of the biliary stent, intraductal lithotripsy, lithoextraction and re-stenting of the bile duct. The number of surgeries performed depended on number and size of concretions and ranged from one to four. In 97,5% of cases, the stent was removed from MPD at the end of the second surgical stage or 1–2 days thereafter (in 2,5% of cases). It was based on absence of high amylase values after the first surgical step. Stents were removed from the CBD 3–8 weeks after the patient was discharged. The comparison group consisted of 43 patients who underwent classical method of CL endoscopic treatment (CMCLET).

Patients with conditions that could affect outcome and comparative analysis were excluded from the study: patients with 3rd degree MDP stenosis, concretions of at least 30 mm, Mirizzi and Caroli syndromes, after B-II or total gastric resection, cholecystocholedochal fistula.

All of the study patient groups who underwent surgery for the first time were representative.

In the pathology structure determining technical difficulties of intervention in the AMCLET group compared to CMCLET (24 cases and 7 cases), there was a statistically significant difference in the level of MDP stenosis ($p=0,0001$) and bile outflow was restored in all patients within one hospital stay.

Control studies: duodenoscopy with insertion of cannula into the bile duct, endosonography were performed within 3 to 6 months for 21 (25%) patients in the main group and for 12 (28%) in the comparison group.

Data analysis was conducted using Stat Soft Statistica10 software package. Statistical studies of intergroup differences were carried out based on non-parametric Mann–Whitney tests. The critical value of significance level was considered to be 5%.

Results and discussion. Statistical analysis showed that independent patient samples in the CMCLET and AMCLET groups showed statistically significant differences in levels of signs (indicators) «Frequency of early postoperative complications» (16 cases and 7 cases; $p=0,0005$), including acute pancreatitis and obstructive jaundice ($p = 0,0004$), number of intraoperative complications (7 cases and 3 cases; $p=0,0107$).

In the CMCLET group, the mean number of operations was 2,05, as it was possible to perform

PST and LE simultaneously in only 11 patients (25,6% of total number). Reasons for increasing number of stages were multiple choledocholithiasis, intraoperative bleeding, worsening of somatic condition in patients with severe somatic pathology who were contraindicated for sedation (with surgery duration over 50 minutes). With difference between «Average number of surgeries per patient» indicators (2,05 surgeries with a range of 1 to 4 for CMCLET versus 2,41 surgeries with a range of 2 to 5 for AMCLET; $p=0,0176$) and «Length of hospital stay» indicators (10,4 days to 8,95 days, $p=0,0377$) it is evident that increase in the mean number of surgeries in the AMCLET group is associated with decrease in the length of hospitalization in this group.

Among patients of both groups who underwent two-stage treatment (17 patients and 54 patients), there was a statistically significant difference in indicator «Average duration of surgery» (46,6 minutes and 32,7 minutes; $p=0,0102$).

The amylase indicator, which increased approximately 3 times in both study groups, had statistically indistinguishable values between groups ($p=0,7546$). However, frequency of acute postmanipulative pancreatitis (APP) in CMCLET was 7 times higher than after AMCLET (table 2). We diagnosed APP as a clinical syndrome, which included the presence of severe abdominal pain, an increase in amylase levels by more than 3 times within 24 hours after the procedure, and leukocytosis.

The presence of MDP stenosis in CL increases the risk of APP by increasing number of patients with amylasemia in both groups ($p=0,0142$). In the main group, APP was observed in 4 patients with combination of CL and tubular MDP stenosis, who underwent CBD stenting (3 patients) and stenting of the CBD and MPD (1 patient). At the same time, amylase levels above the upper limit of the reference range by 20 or more times (from 2418 u/l and 4074 u/l) were found. APP of mild to moderate severity developed in two patients. Both cases required urgent endoscopic interventions: one patient with an amylase level of 4074 u/l underwent removal of a biliary stent and stenting of the MPD, the other one with an amylase level of 2318 u/l required sanitation of a pancreatic stent. The second surgical stage was performed in all four patients as originally planned. In the AMCLET group, with concomitant stenting of the CBD and MPD, 35 of 38 patients (92%) had no increase in amylase levels, with an additional 2 patients (5,5%) having asymptomatic 5-fold excess amylase levels (567 u/l and 867 u/l).

In the comparison group, 5 patients with a combination of CL and MDP stenosis, all had amylase levels exceeded 10 to 20 times (minimum 1162 u/l and maximum 1966 u/l) during the first three days developed moderate to severe clinical picture of APP. Two cases

Table 2

Hyperamylasemia and acute pancreatitis in study groups

Indicator	CMCLET	AMCLET
Hyperamylasemia	9 (20,9%)	16 (19,0%)
Acute pancreatitis	7 (16,2%)	2 (2,3%)*

Note: *significant difference in indicators (at a statistical significance level of 95% ($p<0,05$)).

of moderate APP developed with 3 and 5-times excess of amylase levels. Intensive care was required for three patients. It increased both the length of hospital stay and material costs.

Intraoperative bleeding was observed in patients during CMCLET. Among them, in 4 of 6 patients it was impossible to visualize in detail the source, due to hemotamponade of the MDP, which prevented a one-stage intervention. Three intra- and one postoperative bleedings were observed in the AMCLET group and endoscopic hemostasis was successfully performed in all cases.

Structure of early intra- and postoperative complications is shown in *table 3*.

After 3–6 months, control duodenoscopy after CMCLET revealed a gaping ostium in 16,6% of cases, in 50% of cases a wide dilatation of the choleduodenal junction after cannulation of the common bile duct. Endoscopic ultrasound revealed aerobilia in 41,6% of cases. Patients after AMCLET had no aerobilia, in 85,7% of cases the intramural part of the common bile duct remained up to 85–90% of its original length, with a preserved portion of the muscular sphincter tightly «wrapping» the cannula inserted into the bile duct.

Between 2007 and 2020, we performed 1,779 endopapillary interventions, with 1,167 of them being for CL. Prior to 2016, treatment of patients with CL was based on classic, single-stage PST and LE, which was characterized by high risk of various complications and, as a consequence, longer treatment duration and poorer outcomes. Since 2016, we have fundamentally changed our approach to the treatment of patients with CL, based on creation and implementation of the AMCLET. For the implementation of the set objectives, well-known surgical aids were used in a certain sequence, which had clinical and scientific-practical validity. The stage-wise approach in the treatment of patients with CL did not lead to predicted increase in its duration but, on the contrary, made it possible to reduce both the duration of staging compared to CMCLET and number, severity of EPCs, thus contributing to the improved results of the endoscopic interventions performed.

We pay particular attention to the first surgical stage, since cannulation of MDP and PP provide conditions for the development of APP, especially in patients with potentially high risk factors. In our work, all complications were observed exceptionally during or after the first surgical stage of AMCLET. Obtained results of statistical analysis of cause-effect relationships between hyperamylasemia and the development of APP have allowed to conclude that, firstly, blood amylase levels in the range of 5 to 20 times higher than the

reference values may be acceptable in CBD stenting with a «decompressive» layered papillotomy over the stent with preservation of unchanged muscle fibres. Secondly, the principle of «primary MPD cannulation – single-stage MPD stenting» is one of the main factors in reducing risk of APP development, and allows to reduce the number of selective bile duct cannulation attempts and the average duration of the first surgical stage. However, effectiveness of MPD stenting progressively decreases with significant fibrotic changes in the MDP ampulla. At the same time, successful performing of CBD stenting alone with a high degree of probability reduces the risk of APP in this category of patients.

The bleeding we observed in the early postoperative period in patients with AMCLET became an indication for continuous preventive hemostasis at the end of the first surgical stage. It comprised rapid formation of a dense submucosal infiltrate between the biliary stent and the dissected layers of mucosa and submucosa by injecting normal saline solution diluted with voluven into the edges of papillotomy incision. The presence of a biliary stent also increased hemostasis possibilities by selective and safe coagulation of visible vessels exclusively of the submucosal layer. Three intraoperative bleedings did not influence on the number of steps increased and their duration. On the contrary, more intense intraoperative bleeding during CMCLET required additional efforts to stop it and, therefore, resulted in longer surgical duration. The contraction of the transected muscle fibers significantly aggravated the selective impact on the source of bleeding, especially in the area of large vessels location. Hemotamponade of the MDP led to early completion of the surgery and, consequently, to increased numbers of surgical steps.

The performance of a precise layered atypical papillotomy over the biliary stent prevents the biliary stent from compressing the ostium of MPD in case of isolated CBD stenting and eliminates the risk of retroduodenal perforation. Papillotomy over the stent allows to isolate and maximally preserve muscular fibres of the Oddi's sphincter, without causing considerable and prolonged damage, which occurs with traditional endoscopic PST (*Fig. 1*). Due to the elimination of the «compression» effect of Oddi's sphincter and submucosal layer of the longitudinal fold, there is a large extensibility of muscle fibers of the sphincter, the effect of which is enhanced on day 3–5 due to a decrease in the manifestations of post-manipulation papillitis (*Fig. 2*). Temporary placement of the biliary stent, at the first stage, also eliminates complications such as obstructive jaundice and cholangitis, which were often seen in the group with CMCLET due to insertion of concrement fragments after lithotripsy into the MDP ampulla.

No complications were observed during the second surgical stage, when lithoextraction was performed (*Fig. 3*). Stent placement in CBD for a period of 3 to 4 weeks and, in case of a combination of CL with papillostenosis for up to 8 weeks, prevents the development of stenosis and restenosis of the MDP on the long term after PP and AP.

In our work, the prevention of late postoperative complications is solved at the first stage by preserving

Table 3

Structure of early intra- and postoperative complications

Indicator	CMCLET	AMCLET
Bleeding	6 (14%)*	4 (4,7%)
Acute pancreatitis	7 (16.2%)*	2 (2,3%)
Obstructive jaundice and cholangitis following endoscopic surgery	12 (27,9%)*	0

Note: *significant difference in values (criterion $p < 0,05$); two patients had two or more p/o complications.

the muscle fibers of the Oddi's sphincter, the failure of which can lead to dyspeptic disorders, diarrhea, reflux-cholangitis and relapse of CL. Initial results of control studies after 3–6 months revealed significant benefits of AMCLET in solving this problem (Fig. 4).

Obtaining good and excellent long-term results obliges us to further improve and widely implement sphincter-preserving surgeries in persons of all age groups.

Conclusion. A comprehensive study of endoscopic treatment results in patients with choledocholithiasis using different variants of interventions showed a convincing superiority of the developed authors' method of surgical aid.

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

Transparency of the study. The study was not sponsored. The authors are solely responsible for submitting the final manuscript for publication.

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.

Declaration on financial and other relationships. All authors participated in developing the conception and design of the study and in writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors did not receive a fee for the study.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choledocholithiasis / I. Baiu, M.T. Hawn // JAMA. – 2018. – Vol. 320 (14). – P.1506. DOI: 10.1001/jama.2018.11812.
2. Guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis ASGE / J.L. Buxbaum, S.M. Abbas Fehmi, S. Sultan [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2019. – Vol. 89 (6). – P.1075–1105. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.001.
3. Screening acute cholangitis patients for sepsis / A.M. Beliaev, S. Zyl'korneeva, D. Rowbotham, C.J. Bergin // ANZ J. Surg. – 2019. – Vol. 89 (11). – P.1457–1461. DOI: 10.1111/ans.15432.
4. Management of biliary acute pancreatitis / M. Bougard, L. Barbier, B. Godart [et al.] // Visc. Surg. – 2019. – Vol. 156 (2). – P.113–125. DOI: 10.1016/j.jvisc Surg.2018.08.002.
5. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in critically ill patients is safe and effective when performed in the endoscopy suite / D.A. Farina, S. Komanduri, A.A. Adam, R.N. Keswani // Endosc. Int. Open. – 2020. – Vol. 8 (9). – P.1165–1172. DOI: 10.1055/a-1194-4049.
6. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline / G. Manes, G. Paspatis, L. Aabakken [et al.] // Endoscopy. – 2019. – Vol. 51 (5). – P.472–491. DOI: 10.1055/a-0862-0346.
7. Neuhaus, H. Choledocholithiasis in pregnancy: When and how to perform ERCP? / H. Neuhaus // Endosc Int. Open. – 2020. – Vol. 8 (10). – P.1508–1510. DOI: 10.1055/a-1196-1683.
8. Серикбайулы, Д. Современные технологии лечения холедохолитиаза / Д. Серикбайулы, М.Ж. Аймагамбетов

// Клиническая медицина Казахстана. – 2017. – Т. 43, № 1. – С.15–19. DOI: 10.23950/1812-2892-JCMK-00379.

9. Методы лечения холедохолитиаза / Н.В. Мерзликин, В.Ф. Подгорнов, Е.В. Семичев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – № 4. – С.99–109. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-4-99-109.
10. The Incidence of Complications in Single-stage Endoscopic Stone Removal for Patients with Common Bile Duct Stones: A Propensity Score Analysis / H. Saito, Y. Kadono, K. Kamikawa [et al.] // Intern. Med. – 2018. – Vol. 57, № 4. – P.469–477. DOI: 10.2169/internalmedicine.9123-17.
11. Ринчинов, В.Б. Оценка эффективности различных эндоскопических транспиллярных вмешательств по поводу крупного холедохолитиаза / В.Б. Ринчинов, А.Н. Плеханов, Е.Ю. Лудупова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 6. – С.60–64. DOI: 10.17116/hirurgia201906160.
12. Risk Factors for Success, Complications, and Death after Endoscopic Sphincterotomy for Bile Duct Stones: A 17-Year Experience with 2,137 Cases. / J.C. Pereira Lima, I.D. Arciniegas Sanmartin, B. Latrónico Palma, C.E. Oliveira Dos Santos // Dig. Dis. – 2020. – Vol. 38 (6). – P.534–541. DOI: 10.1159/000507321.
13. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience / M. Chen, L. Wang, Y. Wang [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P.55–58. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.002.
14. Late Complications After Endoscopic Sphincterotomy / M. Oliveira-Cunha, A.R. Dennison, G. Garcea // Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques. – 2016. – Vol. 26 (1). – P.1–5. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000226.
15. Risk factors for recurrence of common bile duct stones after endoscopic biliary sphincterotomy / Sujuan Li, Bing Zhong Su, Ping Chen, Jianyu Hao // J. Int. Med. Res. – 2018. – Vol. 46 (7). – P.2595–2605. DOI: 10.1177 / 0300060518765605.
16. Comparison of late adverse events after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary large balloon dilation for common bile duct stones: A propensity score-based cohort analysis / Akinori Maruta, Takuji Iwashita, Shinya Uemura [et al.] // Gastroenterological Endoscopy March. – 2019. – Vol. 61 (3). – P.309–318. DOI:10.11280/gee.61.309.

REFERENCES

1. Baiu I, Hawn MT. Choledocholithiasis. JAMA. 2018; 320 (14): 1506. DOI:10.1001/jama.2018.11812.
2. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. Gastrointest Endosc. 2019; 89 (6): 1075-1105. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.001
3. Beliaev AM, Zyl'korneeva S, Rowbotham D, Bergin CJ. Screening acute cholangitis patients for sepsis. ANZ J Surg. 2019; 89 (11): 1457-1461. DOI:10.1111/ans.15432.
4. Bougard M, Barbier L, Godart B, et al. Management of biliary acute pancreatitis. Visc Surg. 2019; 156 (2): 113-125. DOI: 10.1016/j.jvisc Surg.2018.08.002.
5. Farina DA, Komanduri S, Adam AA, Keswani RN. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in critically ill patients is safe and effective when performed in the endoscopy suite. Endosc Int Open. 2020; 8 (9): 1165-1172. DOI: 10.1055/a-1194-4049.
6. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy. 2019; 51 (5): 472-491. DOI: 10.1055/a-0862-0346.

7. Neuhaus H. Choledocholithiasis in pregnancy: When and how to perform ERCP? *Endosc Int Open.* 2020; 8 (10): 1508-1510. DOI: 10.1055/a-1196-1683.
8. Serikbaiuly D, Aimagambetov M. Sovremennyye tekhnologii lecheniya kholedokholitiyaza [Modern technologies of treatment of choledocholithiasis]. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana* [Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan]. 2017; 43 (1): 15-19. DOI: 10.23950/1812-2892-JCMK-00379
9. Merzlikin NV, Podgornov VF, Semichev YeV, et al. Metody lecheniya kholedokholitiyaza [The methods of choledocholithiasis treatment]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2015; 14 (4): 99-109. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-4-99-109.
10. Saito H, Kadono Y, Kamikawa K, Urata A, et al. The Incidence of Complications in Single-stage Endoscopic Stone Removal for Patients with Common Bile Duct Stones: A Propensity Score Analysis. *Intern Med.* 2018; 57 (4): 469-477. DOI: 10.2169/internalmedicine.9123-17
11. Rinchinov VB, Plekhanov AN, Ludupova EY. Otsenka effektivnosti razlichnykh endoskopicheskikh transpapillyarnykh vmeshatel'stv po povodu krupnogo kholedokholitiyaza [Evaluation of the effectiveness of various endoscopic transpapillary interventions for large choledocholithiasis]. *Khirurgiya: Zhurnal imeni NI Pirogova* [Surgery: Journal named after NI Pirogov]. 2019; 6: 60-64. DOI: 10.17116/hirurgia201906160.
12. Pereira Lima JC, Arciniegas Sanmartin ID, Latrónico Palma B, Oliveira Dos Santos CE. Risk Factors for Success, Complications, and Death after Endoscopic Sphincterotomy for Bile Duct Stones: A 17-Year Experience with 2,137 Cases. *Dig Dis.* 2020; 38 (6): 534-541. DOI: 10.1159/000507321.
13. Chen M, Wang L, Wang Y, Wei W, et al. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018; 17 (1): 55-58. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.002
14. Melissa Oliveira-Cunha, Ashley R Dennison, Giuseppe Garcea Late Complications After Endoscopic Sphincterotomy. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques.* 2016; 26 (1): 1-5. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000226.
15. Sujuan Li, Bing zhong Su, Ping Chen, Jianyu Hao. Risk factors for recurrence of common bile duct stones after endoscopic biliary sphincterotomy. *J Int Med Res.* 2018; 46 (7): 2595-2605. DOI: 10.1177/0300060518765605
16. Akinori Maruta, Takuji Iwashita, Shinya Uemura et al. Comparison of late adverse events after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary large balloon dilation for common bile duct stones: A propensity score-based cohort analysis. *Gastroenterological Endoscopy March.* 2019; 61 (3): 309-318. DOI:10.11280/gee.61.309.

ЦИТОКИНЫ КАК БИОМАРКЕРЫ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ T₂-ЭНДОТИПЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

СКОРОХОДКИНА ОЛЕСЯ ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5793-5753; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: olesya-27@rambler.ru

ХАКИМОВА МИЛЯУША РАШИТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3533-2596; аспирант кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: mileushe7@gmail.com

ТИМЕРБУЛАТОВА ГЮЗЕЛЬ АБДУЛХАЛИМОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2479-2474; ассистент кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: ragura@mail.ru

ФАТХУТДИНОВА ЛИЛИЯ МИНВАГИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9506-563X; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

Реферат. Введение. Изучение патогенетических механизмов формирования эозинофильного воспаления при бронхиальной астме является основой для разработки индивидуального подхода к терапии заболевания.

Цель – исследовать уровень отдельных цитокинов: TSLP, IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, IL-13 у пациентов с T₂-эндотипом бронхиальной астмы и провести сравнительную оценку указанных параметров при аллергическом и неаллергическом фенотипе заболевания. **Материал и методы.** Обследовано 53 пациента с бронхиальной астмой (от 18 до 65 лет; средний возраст – 41,6 года), из них 25 с аллергическим фенотипом заболевания (1-я группа) и 28 с неаллергическим (2-я группа). Уровень TSLP, IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, IL-13 в сыворотке крови исследован методом мультиплексного анализа у 30 пациентов. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ Microsoft Office Excel (2019). **Результаты и их обсуждение.** Приведены клинические особенности течения бронхиальной астмы у пациентов изучаемых групп. Высокий уровень абсолютного количества эозинофилов в периферической крови зафиксирован у пациентов обеих групп [(572,83±174,96) кл/мкл и (470,32±131,73) кл/мкл соответственно]. При этом прямая корреляционная связь между абсолютным количеством эозинофилов и уровнем IL-5 отмечалась в первую очередь у пациентов 1-й группы ($r_{xy}=+0,74$). Только у пациентов с аллергической бронхиальной астмой был выявлен повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови [(274,55±53,90) МЕ/мл; $p<0,01$] и достоверно более высокий уровень IL-4 (344 пг/мл; $p<0,05$). Между указанными показателями выявлена прямая корреляционная связь ($r_{xy}=+0,52$). Значения IL-13 в обеих группах достоверно не различались. У пациентов 1-й группы наблюдался достоверно более высокий уровень TSLP и IL-25, значения IL-33 не отличались. При этом обнаружена прямая корреляционная связь между уровнями IL-33 и IL-13 ($r_{xy}=+0,53$), IL-33 и IL-5 ($r_{xy}=+0,65$) у пациентов 1-й группы и между уровнем IL-33 и IL-5 ($r_{xy}=+0,43$) во 2-й группе. **Выводы.** Различия в секреции изученных цитокинов с учетом клинической картины заболевания позволяют провести дифференциальную диагностику различных фенотипов бронхиальной астмы, относящихся к T₂-эндотипу заболевания, и обеспечить персонализированный подход к выбору терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, эозинофильное воспаление, цитокины.

Для ссылки: Цитокины как биомаркеры эозинофильного воспаления при T₂-эндотипе бронхиальной астмы / О.В. Скороходкина, М.Р. Хакимова, Г.А. Тимербулатова, Л.М. Фатхутдинова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 68–75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).68-75.

CYTOKINES AS BIOMARKERS OF EOSINOPHILIC INFLAMMATION IN T₂-ENDOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA

SKOROKHODKINA OLESYA V., ORCID ID: 0000-0001-5793-5753; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of clinical immunology and allergology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: olesya-27@rambler.ru

KHAKIMOVA MILYAUSHA R., ORCID ID: 0000-0002-3533-2596; postgraduate student of the Department of clinical immunology and allergology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: mileushe7@gmail.com

TIMERBULATOVA GUZEL A., ORCID ID: 0000-0002-2479-2474; assistant of professor of the Department of hygiene and occupational medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: ragura@mail.com

FATKHUTDINOVA LILIYA M., ORCID ID: 0000-0001-9506-563X; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of hygiene and occupational medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

Abstract. Introduction. The study of pathogenetic mechanisms of eosinophilic inflammation development in bronchial asthma is the basis for the development of an individual approach to the therapy of the disease. **Aim.** The aim of our research was to study the levels of individual cytokines: TSLP, IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, IL-13 in patients with T₂-endotype bronchial asthma and to conduct a comparative assessment of these parameters in allergic and non-allergic phenotype of the disease. **Material and methods.** We examined 53 patients with bronchial asthma (18–65 years old; mean age, 41,6 years), including 25 with allergic (group 1) and 28 with nonallergic phenotype of the disease (group 2). The levels of TSLP, IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, IL-13 in serum were investigated in 30 patients by multiplex analysis. Statistical processing was performed using Microsoft Office Excel software package (2019). **Results and discussion.** The clinical features of the course of bronchial asthma in the patients of the studied groups are presented. High level of absolute eosinophil

count in peripheral blood was registered in both groups of patients [(572,83±174,96) cells/ μ L and (470,32±131,73) cells/ μ L]. At the same time, a direct correlation between the absolute number of eosinophils and IL-5 level was observed primarily in group 1 patients ($r_{xy}=+0,74$). Only patients with allergic bronchial asthma had an elevated level of total serum IgE [(274,55±53,90) IU/ml; $p<0,01$] and a significantly higher level of IL-4 (344 pg/ml; $p<0,05$). A direct correlation ($r_{xy}=+0,52$) was detected between the above indices. IL-13 values did not differ significantly in both groups. The level of TSLP and IL-25 was significantly higher in the patients of the 1st group, while the IL-33 values did not differ significantly. At the same time a direct correlation between IL-33 and IL-13 levels ($r_{xy}=+0,53$), IL-33 and IL-5 ($r_{xy}=+0,65$) in group 1 patients, and between IL-33 and IL-5 levels ($r_{xy}=+0,43$) in group 2 patients was found. **Conclusion.** Differences in the secretion of the studied cytokines with regard to the clinical picture of the disease allow to make a differential diagnosis of different phenotypes of bronchial asthma belonging to the T_2 -endotype of the disease and to provide a personalized approach to the choice of therapy.

Key words: bronchial asthma, eosinophilic inflammation, cytokines.

For reference: Skorokhodkina OV, Khakimova MR, Timerbulatova GA, Fatkhutdinova LM. Cytokines as biomarkers of eosinophilic inflammation in T_2 -endotype of bronchial asthma. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 68-75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).68-75.

Современные представления о механизмах формирования воспаления при бронхиальной астме (БА) позволяют рассматривать ее как гетерогенное заболевание, проявляющееся различными фенотипами, многие из которых можно выделить в клинической практике. При этом под фенотипами БА понимаются узнаваемые кластеры демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик БА, которые являются результатом взаимодействия генов пациента с окружающей средой [1, 2]. Таким образом, в настоящее время выделяют несколько фенотипов БА: аллергическая, неаллергическая, БА с поздним дебютом, БА у лиц с ожирением и БА у лиц с фиксированной обструкцией дыхательных путей [3]. Однако фенотипы бронхиальной астмы не всегда дают представления о подлежащих патогенетических механизмах. Эти механизмы лучше всего описываются эндотипами заболеваний. Эндотип заболевания – это молекулярная основа фенотипов, определяемая уникальными функциональными или патофизиологическими механизмами. В настоящее время в зависимости от характера воспаления, развивающегося в слизистой оболочке бронхов, различают T_2 -эндотип БА, при котором формируется эозинофильный тип воспаления, не- T_2 -эндотип характеризуется нейтрофильным, малогранулоцитарным типами воспаления [1, 2]. При этом более чем у половины пациентов с БА наблюдается T_2 -эндотип заболевания, в формировании которого принимают участие клетки как адаптивного (Th_2 -лимфоциты), так и врожденного (ILC2-клетки) иммунитета. Известно, что аллергены, попадая на эпителий слизистых дыхательных путей, индуцируют синтез тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), IL-25, IL-33 и развитие гуморального иммунного ответа с активацией Th_2 -лимфоцитов, которые синтезируют в последующем IL-4, IL-13 и IL-5. В свою очередь, неспецифические агенты, такие как табачный дым, поллютанты, микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности также приводят к выработке аларминов, но активируют преимущественно систему врожденного иммунитета – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа. При этом ILC2-клетки синтезируют схожий спектр цитокинов (IL-13, IL-5). В результате формируется эозинофильное воспаление [4, 5].

Таким образом, эозинофилы являются ведущими клетками, ответственными за воспалительные

изменения, формирование фиброза и ремоделирование в нижних дыхательных путях. Перечисленные эффекторные свойства реализуются за счет белков, содержащихся в гранулах (основной протеин, эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин), цитокинов и факторов роста, таких как IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TGF- α/β , хемокины (RANTES, эотаксин-1) и липидные медиаторы [6, 7, 8].

Общепризнанно, что выделение фенотипов/эндотипов БА способствует лучшему пониманию сущности заболевания и целесообразно для разработки индивидуального подхода к терапии. В связи с этим в реальной клинической практике принципиально важным является выделение биомаркеров эозинофильного воспаления. Биомаркер является измеримым показателем, который дает возможность оценить нормальные или патологические биологические процессы, или оценить фармакологический ответ на терапевтическое вмешательство [9, 10, 11]. В настоящее время выделяют целый ряд маркеров эозинофильного воспаления: подсчет абсолютного количества эозинофилов периферической крови и индуцированной мокроты, исследование уровня сывороточного IgE, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, периостина и дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) в сыворотке крови пациентов с БА и др. [12, 13, 14]. Кроме того, результаты проведенных исследований последних лет позволили выделить в качестве биомаркеров эозинофильного воспаления и ряд ключевых цитокинов [4, 15]. Как отмечалось ранее, аллергены, вирусы, табачный дым и поллютанты, повреждая эпителий дыхательных путей, приводят к высвобождению аларминов (TSLP, IL-25, IL-33), которые активируют Th_2 -опосредованный гуморальный иммунный ответ и/или ILC2-клетки и способствуют синтезу соответствующих цитокинов (IL-4, IL-13 и IL-5). Таким образом, эффекторные свойства цитокинов приводят к активации различных типов клеток: Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, эозинофилов и др. Так, IL-5 играет значимую роль в дифференцировке, созревании, миграции и активации эозинофилов. Кроме того, IL-5 ингибирует апоптоз эозинофилов [4, 16]. В свою очередь, IL-4 вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, переключение синтеза тяжелых цепей IgM на IgE, дифференцировку наивных Т-клеток в Th_2 -лимфоциты. Наконец, IL-13,

синтезируемый в одинаковой степени активированными Th₂-лимфоцитами и ILC2-клетками, участвует в дифференцировке бокаловидных клеток, стимулирует повышенную секрецию слизи, активирует фибробласты, что приводит к ремоделированию бронхов и усиливает бронхиальную гиперреактивность. Кроме того, IL-13 вызывает продукцию зотаксина, ответственного за привлечение эозинофилов в ткани [17, 18].

Таким образом, цитокины играют ключевую роль в формировании эозинофильного воспаления как при аллергическом, так и при неаллергическом фенотипе БА, а дальнейшее изучение их роли в качестве биомаркеров T₂-эндотипа БА представляется весьма актуальным [13, 19, 20].

Цель – исследовать уровень отдельных цитокинов (TSLP, IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, IL-13) у пациентов с T₂-эндотипом бронхиальной астмы и провести сравнительную оценку указанных параметров при аллергическом и неаллергическом фенотипе БА.

Материал и методы. На базе Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ (г. Казань) нами проведено обследование 53 пациентов (мужчин – 16, женщин – 37) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст – 41,6 года) с T₂-эндотипом бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения. Диагноз БА был установлен на основании проведенного обследования, предусмотренного стандартами диагностики заболевания, и включало общеклинические методы исследования: анализ данных анамнеза, лабораторные и инструментальные методы исследования (общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и абсолютного числа эозинофилов, исследование функции внешнего дыхания с проведением теста с бронхолитиком). Кроме того, всем пациентам было проведено аллергологическое обследование, включающее анализ данных аллергологического анамнеза, кожное тестирование со стандартными неинфекционными аллергенами скарификационным методом, исследование IgE общего и специфических методом иммуноферментного анализа. Уровень контроля БА оценивали с помощью теста по контролю над астмой (Asthma Control Test, АСТ), где 25 баллов соответствовало контролируемой БА, 21–24 балла – частично контролируемой и менее 20 баллов – неконтролируемой БА. Наряду с этим при наличии показаний осуществлялись консультации смежных специалистов (оториноларинголога, пульмонолога). Перед проведением исследования у всех пациентов было получено информированное согласие.

Таким образом, по результатам проведенного обследования нами были сформированы 2 группы. В 1-ю группу вошли 25 пациентов с фенотипом аллергической БА, 2-ю группу (28 человек) составили пациенты с фенотипом неаллергической БА. Одновременно 15 пациентам из каждой группы было проведено исследование уровня TSLP, IL-33, IL-25, IL-4, IL-5, IL-13 в сыворотке крови методом мультиплексного анализа [MILLIPLEX MAP Human TH17 Magnetic Bead Panel – Immunology Multiplex Assay, MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel II – Immunology Multiplex Assay, MILLIPLEX

MAP Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Panel 6 – Cardiovascular Disease (CVD) Immunology Multiplex Assay (Merck, Germany)].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Microsoft Office Excel (2019) с определением среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения (SD), коэффициентов корреляции между изученными показателями (r). Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов показал, что у всех пациентов 1-й группы согласно данным анамнеза отмечалось раннее начало заболевания: средний возраст пациентов на момент дебюта БА составлял 21,56 года, у 60% больных (15 человек) прослеживалась отягощенная наследственность по развитию атопических заболеваний (табл. 1).

Следует отметить, что у 22 (88%) пациентов обсуждаемой группы диагноз БА был установлен ранее, у 3 (32%) – верифицирован впервые. При этом течение средней степени тяжести было диагностировано у 19 (76%) пациентов, тяжелое течение заболевания – у 6 (24%).

По поводу установленного диагноза БА на момент осмотра только 14 (56,0%) пациентов получали базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в комбинации с длительно действующими β₂-адреномиметиками (ДДБА). Из них 9 (64,3%) пациентов использовали низкие дозы ИГКС, а 5 (35,7%) пациентов – средние или высокие дозы. Дополнительно к данным препаратам один пациент ежедневно принимал системные глюкокортикостероиды (ГКС) – преднизолон *per os* в дозе 10 мг в сут, а еще один – монтелукаст в стандартной терапевтической дозировке. Однако, несмотря на проводимую терапию, только у одного (7,1%) пациента БА оценивалась как контролируемая (25 баллов), у 4 (28,6%) пациентов наблюдалось частично контролируемое течение заболевания (23 балла), а 9 (64,3%) пациентов имели неконтролируемую БА (16 баллов). Закономерно, что проведенное исследование ФВД на момент осмотра выявило наличие обструктивных нарушений практически у половины наблюдаемых пациентов: у 12 (48%) человек было зафиксировано снижение ОФВ₁ менее 80% от должных величин (минимальный показатель составил 56%), из них 4 пациента не получали базисную противовоспалительную терапию. Кроме того, у 4 (16%) пациентов 1-й группы были зафиксированы обострения, требующие назначения системных ГКС в предшествующий наблюдению год. Число госпитализаций в связи с тяжелым обострением составило 6 эпизодов.

Одновременно всем пациентам 1-й группы нами было проведено обследование в аллергологическом кабинете. Анализ полученных результатов показал, что у всех пациентов указанной группы выявлена клинически значимая сенсibilизация. При этом моносенсibilизация была установлена у 9 (36%) пациентов, из них у 8 (32%) пациентов – к бытовым аллергенам и у 1 (4%) – к аллергенам пыльцы рас-

Характеристика пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом БА

Table 1

Characteristics of patients with allergic and nonallergic phenotype of BA

Показатель	Аллергическая БА (n=25)	Неаллергическая БА (n=28)
Возраст на момент дебюта заболевания, годы	20,2±4,85 (SD=13,7)	49±6,04 (SD=8,5)
Наследственная отягощенность по атопии	Отягощена	Не отягощена
Наличие сенсibilизации	Имеется	Отсутствует
Базисная терапия (ИГКС+ДДБА)	14 (56,0%)	20 (71,4%)
Уровень контроля:		
1. Контролируемая БА	1 (7,1%)	10 (35,7%)
2. Частично-контролируемая БА	4 (28,6%)	3 (15%)
3. Неконтролируемая БА	9 (64,3%)	13 (65%)
Уровень IgE общ., МЕ/мл	274,55±53,90	77,08±13,46
Абсолютное количество эозинофилов, кл/мкл	572,83±174,96	470,32±131,73
Количество пациентов с ОФВ ₁ <80% от должных величин	12 (48%)	17 (60,7%)
Количество пациентов, у которых зафиксированы обострения за предшествующий год, требующие назначения системных ГКС	4 (16%)	9 (32,1%)
Количество пациентов, госпитализированных в связи с тяжелым обострением БА за предшествующий год	6 (24%)	9 (32,1%)

тений. У большинства же пациентов (16 человек; 64,0%) имела место сочетанная сенсibilизация и полиаллергия. Так, у 5 (20%) пациентов нами была зафиксирована сенсibilизация к бытовым и пыльцевым аллергенам, аналогичное количество пациентов (5 человек; 20,0%) имели сенсibilизацию к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам. У 4 (16,0%) пациентов наблюдалась сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам и столько же пациентов (4 человека; 16,0%) имели сенсibilизацию к группе бытовых аллергенов и аллергенам плесневых грибов. Наконец, у 1 (4,0%) пациента наблюдалась сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, пыльцевым и пищевым аллергенам. Наличие сенсibilизации было подтверждено и лабораторными методами исследования. У всех пациентов 1-й группы нами были выявлены повышенные значения уровня IgE общего в сыворотке крови, средний уровень которого составил (274,55±53,90) МЕ/мл. При этом результаты исследования ОАК у пациентов указанной группы выявили повышенный уровень абсолютного количества эозинофилов в периферической крови до (572,83±174,96) кл/мкл, что подтверждало эозинофильный генез формирования воспаления.

Важно отметить, что у большинства пациентов 1-й группы (19 человек; 76,0%) было выявлено сочетание БА с другими аллергическими заболеваниями. Так, в структуре коморбидной патологии превалировал аллергический ринит (АР), который был диагностирован у 18 (72,0%) пациентов, из них у 4 пациентов – в сочетании с аллергическим конъюнктивитом (АК). У 1 (4,0%) пациента нами был установлен изолированный АК, а у 8,0% пациентов в анамнезе имела место перенесенная крапивница/ангиоотек.

Таким образом, результаты проведенного аллергологического обследования позволили отнести пациентов обсуждаемой группы к аллергическому фенотипу БА, а высокий уровень IgE общего и эози-

нофилии периферической крови свидетельствовали о Т₂-эндотипе заболевания.

В отличие от пациентов 1-й группы, у всех пациентов 2-й группы отмечался поздний дебют БА. Так, средний возраст на момент начала заболевания составил 44,5 года. При этом у 21 (75%) пациента диагноз БА был установлен ранее, 7 (25%) пациентам диагноз БА был установлен нами впервые. Кроме того, при анализе истории заболевания обращает внимание более тяжелое течение БА у значительного количества пациентов, практически с момента ее дебюта. Так, тяжелое течение БА наблюдалось у 46,4% больных (13 человек), в то время как у пациентов 1-й группы этот показатель не превышал 24% (6 человек). У остальных пациентов (15 человек; 53,6%) диагностировано течение средней степени тяжести. Следует отметить, что и количество больных, у которых были зафиксированы обострения БА, требующие назначения системных ГКС, также было существенно выше, чем у пациентов с аллергическим фенотипом БА (9 человек; 32,1% и 4 человека; 16% соответственно), что чаще требовало лечения в условиях стационара. Необходимость госпитализаций в связи с тяжелым обострением БА наблюдалось у 9 (32,1%) больных, что также значимо выше, чем у пациентов с аллергическим фенотипом БА (6 пациентов; 24%).

По поводу установленного диагноза БА, к сожалению, только 20 (71,4%) пациентов получали базисную противовоспалительную терапию ИГКС в комбинации с ДДБА. При этом в связи с выраженной степенью тяжести заболевания большинство пациентов данной группы принимали средние или высокие дозы ИГКС (14 человек; 70,0%). Кроме того, 5 (25,0%) пациентам требовалось дополнительное назначение антилейкотриеновых препаратов или тиотропия бромида, а 7 (35,0%) больным в связи с отсутствием контроля БА возникла необходимость назначения системных ГКС. Таким образом, объем медикаментозной терапии у пациентов 2-й группы

был практически максимальным и соответствовал 4–5-й ступеням терапии по GINA [10]. Тем не менее контроль БА наблюдался только у 10 (35,7%) пациентов. У 3 (15,0%) пациентов имело место частично контролируемое течение заболевания (21 балл), а у подавляющего количества пациентов (13 пациентов; 65,0%) БА оставалась неконтролируемой (15 баллов), что подтверждалось показателями ФВД. Так, по данным спирометрии у 17 (60,7%) пациентов указанной группы отмечалось снижение ОФВ₁ менее 80% от должных величин (минимальный показатель составил 50,0%).

Следует отметить, что на отсутствие контроля БА в определенной мере может оказывать влияние и наличие сопутствующих заболеваний. Так, у 11 (39,3%) пациентов по результатам проведенного обследования был диагностирован хронический полипозный риносинусит, при этом в 5 (17,9%) случаях отмечалось его сочетание с непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Далее, аналогично пациентам 1-й группы и всем пациентам 2-й группы нами было проведено специфическое аллергологическое обследование. Однако, в отличие от пациентов с аллергическим фенотипом БА, клинически значимой сенсibilизации у пациентов 2-й группы выявлено не было. Средний уровень общего IgE в сыворотке крови у пациентов обсуждаемой группы также соответствовал нормальным значениям [(75,25±13,46) МЕ/мл] и был достоверно ниже, чем у пациентов 1-й группы [(274,55±53,90) МЕ/мл; $p < 0,01$]. При этом абсолютное количество эозинофилов в периферической крови было повышенным [(470,32±131,73) кл/мкл], что свидетельствовало об эозинофильном генезе воспаления.

Таким образом, особенности клинических проявлений БА, высокий уровень эозинофилии периферической крови у пациентов 2-й группы позволяют их отнести к Т₂-эндотипу БА, а отрицательные результаты аллергологического обследования и нормальные значения уровня общего IgE свидетельствуют о неаллергическом фенотипе заболевания.

Однако наряду с перечисленными маркерами эозинофильного воспаления важное значение имеют и цитокины, играющие ключевую роль в патогенезе заболевания и обеспечивающие регуляцию механизмов как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В связи с этим следующим этапом нашей работы явилось исследование уровня отдельных

цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-33, IL-25, TSLP) в периферической крови 30 пациентов с Т₂-эндотипом БА, из них 15 пациентов имели фенотип аллергической БА и 15 – фенотип неаллергической БА.

Анализ полученных результатов показал, что только у пациентов 1-й группы нами было обнаружено значимое повышение уровня IL-4 до 344 пг/мл, что достоверно выше уровня указанного показателя у пациентов 2-й группы, значения которого не превышали 92,67 пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 2).

При этом нами была выявлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем IL-4 и общего IgE в сыворотке крови пациентов с аллергической БА ($r_{xy} = +0,52$) (рис. 1).

Полученные нами результаты в целом соответствуют концепции патогенеза формирования эозинофильного воспаления при аллергическом фенотипе БА, так как именно IL-4 способствует переключению синтеза тяжелых цепей IgM на IgE и дифференцировке Th₂-лимфоцитов.

Эозинофильный генез воспаления у пациентов 1-й группы был подтвержден также и высоким уровнем эозинофилов периферической крови [(550,89+254,34) кл/мкл]. Следует отметить, что аналогично высокие показатели эозинофилии наблюдались и у пациентов 2-й группы [(616,88+224,70) кл/мкл]. При этом известно, что ключевым цитокином, способствующим привлечению эозинофилов в слизистые дыхательных путей является IL-5, синтези-

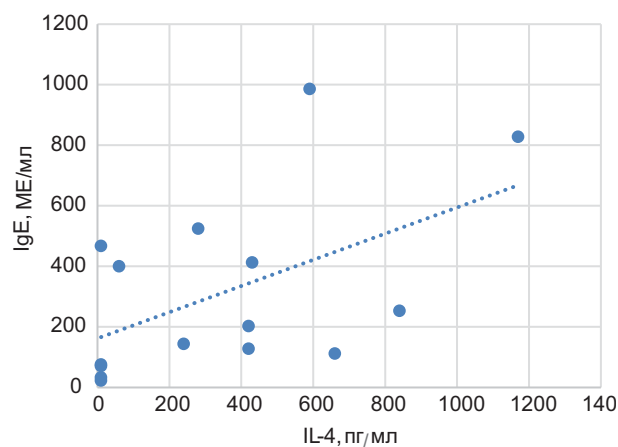


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнем IL-4 и общего IgE в сыворотке крови пациентов с аллергической БА ($r_{xy} = +0,52$)

Fig. 1. Correlation between IL-4 and total IgE levels in serum of patients with allergic BA ($r_{xy} = +0,52$)

Таблица 2

Средний уровень изученных цитокинов в периферической крови у пациентов с аллергической и неаллергической БА

Table 2

Mean peripheral blood levels of the cytokines studied in patients with allergic and nonallergic BA

Показатель	Аллергическая БА (n=15)	Неаллергическая БА (n=15)	p
TSLP, пг/мл	39,74	2,61	<0,001
IL-25, пг/мл	212,67	152,67	<0,05
IL-33, пг/мл	27,92	16,48	>0,05
IL-4, пг/мл	344,00	92,67	<0,05
IL-5, пг/мл	8,72	4,86	<0,05
IL-13, пг/мл	355,84	291,14	>0,05

руемый активированными Th₂-лимфоцитами и/или ILC2 [17, 19]. Однако в нашем исследовании прямая высокой силы корреляционная связь между уровнем IL-5 и абсолютным количеством эозинофилов периферической крови была установлена в первую очередь у пациентов с аллергическим фенотипом БА ($r_{xy}=+0,74$) (рис. 2).

Важное значение в формировании эозинофильного воспаления играет IL-13, который, реализуя свои биологические эффекты, вызывает гиперплазию бокаловидных клеток, активирует фибробласты и приводит к ремоделированию дыхательных путей, вызывает гиперреактивность бронхов [20]. В нашем исследовании уровень IL-13 был высоким и достоверно не отличался у пациентов обеих групп (355,8 пг/мл и 291,1 пг/мл соответственно; $p>0,05$).

Особый интерес представляет изучение уровня аларминов, которые синтезируются эпителиальными клетками дыхательных путей под воздействием как специфических (аллергены), так и неспецифических (поллютанты, табачный дым, микроорганизмы и др.) стимулов [3, 4]. Результаты наших исследований показали, что содержание TSLP и IL-25 в сыворотке крови было достоверно выше у пациентов с аллергической БА. Так, уровень TSLP у пациентов с аллергическим фенотипом заболевания соответствовал 39,4 пг/мл, в то время как у пациентов с неаллергической эозинофильной БА этот показатель не превышал 2,61 пг/мл ($p<0,001$). Аналогичные тенденции наблюдались и при анализе показателя IL-25, значения которого у пациентов с аллергической БА составляли 212,7 пг/мл, что также достоверно выше, чем у пациентов с неаллергическим фенотипом заболевания (152,7 пг/мл; $p<0,05$). Достоверных различий уровня IL-33 у пациентов 1-й и 2-й групп в нашем исследовании выявить не удалось (см. табл. 1). При этом проведение корреляционного анализа позволило выявить наличие прямой средней силы связи между уровнями IL-33 и IL-13 ($r_{xy}=+0,53$), а также IL-33 и IL-5 ($r_{xy}=+0,65$) в группе пациентов с аллергической БА (рис. 3).

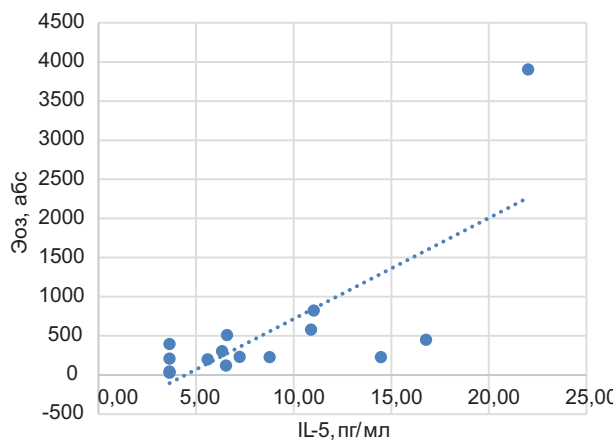


Рис. 2. Корреляционная связь между содержанием IL-5 и абсолютным количеством эозинофилов у пациентов с аллергической БА ($r_{xy}=+0,74$)

Fig. 2. Correlation between IL-5 content and absolute number of eosinophils in patients with allergic BA ($r_{xy}=+0,74$)

В целом аналогичные данные были получены и в отношении пациентов с неаллергическим фенотипом БА, у которых наличие прямой средней силы связи было выявлено между уровнем IL-33 и IL-5 ($r_{xy}=+0,43$) (рис. 4).

Следует отметить, что полученные данные соответствуют современным представлениям о патогенезе формирования эозинофильного воспаления как при аллергическом, так и неаллергическом фенотипе БА. Как известно, IL-33 стимулирует к высвобождению IL-5 и IL-13 как Th₂-клетки, так и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа [20, 21].

Выводы. Таким образом, совокупность представленных данных свидетельствует о том, что формирование эозинофильного воспаления при T₂-эндотипе БА является сложным многоступенчатым процессом, в индукции которого принимают участие клетки как врожденного, так и адаптивного иммунитета, синтезирующие характерный спектр цитокинов. Полученные различия в секреции обсуждаемых цитокинов с учетом представленных особенностей клинической картины заболевания позволяют более точно провести дифференциальную диагностику различных фенотипов БА, относящихся

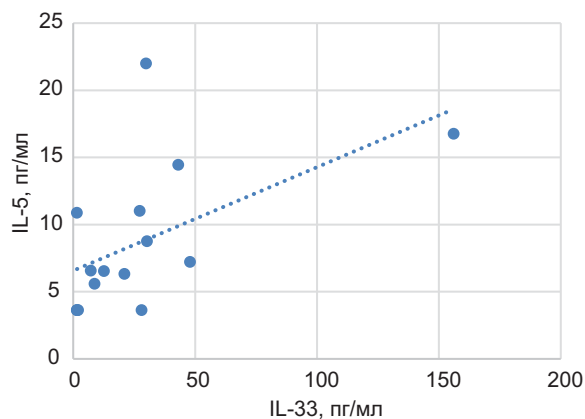


Рис. 3. Корреляционная связь между уровнем IL-33 и IL-5 у пациентов с аллергической БА ($r_{xy}=+0,65$)

Fig. 3. Correlation between IL-33 and IL-5 levels in patients with allergic BA ($r_{xy}=+0,65$)

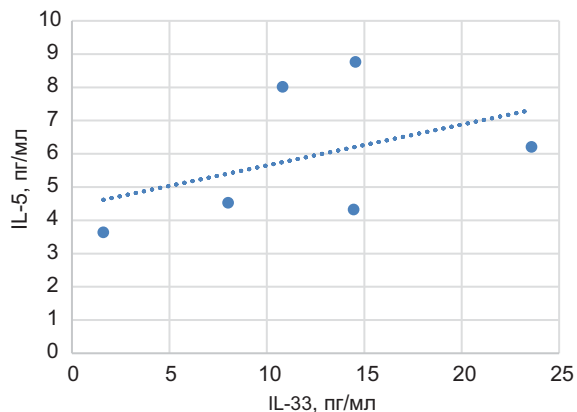


Рис. 4. Корреляционная связь между уровнем IL-33 и IL-5 у пациентов с неаллергической БА ($r_{xy}=+0,43$)

Fig. 4. Correlation between IL-33 and IL-5 levels in patients with nonallergic BA ($r_{xy}=+0,43$)

к T₂-эндотипу заболевания, что в свою очередь позволит обеспечить персонализированный подход к выбору терапии БА, включая назначение таргетной терапии заболевания с применением генно-инженерных средств биологической терапии.

Прозрачность исследования. Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 19-05-50094. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. **Acknowledgments:** The reported study was funded by RFBR, project number 19-05-50094.

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

- GINA Pocket Guide. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V3.0, April 2021. – URL: <https://ginasthma.org/severeasthma/>
- Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications / D. Robinson, M. Humbert, R. Buhl [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2017. – Vol. 47, № 2. – P.161–175. DOI: 10.1111/cea.12880.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. – Москва: Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2019. – URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
- Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma / C. Pelaia, C. Crimi, A. Vatrella [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P.603312. DOI: 10.3389/fimmu.2020.603312.
- Mechanisms and biomarkers of airway epithelial cell damage in asthma: A review / Y. Yang, M. Jia, Y. Ou [et al.] // Clin. Respir. J. – 2021. – Jun 7. DOI: 10.1111/crj.13407.
- Blanchard, C. Biology of the eosinophil / C. Blanchard, M.E. Rothenberg // Adv. Immunol. – 2009. – Vol. 101. – P.81–121. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)01003-1.
- Ненашева, Н.А. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии / Н.А. Ненашева // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С.44–52. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52.
- Immunologic mechanisms in asthma / T. Boonpiyathad, Z.C. Sözen, P. Satitsuksanoa, C.A. Akdis // Semin Immunol. – 2019. – Vol. 46. – P.101333. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101333.
- Ненашева, Н.М. Терапия бронхиальной астмы, основанная на биомаркерах / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2018. – № 4. – С.3–11.
- Chung, K.F. Personalised medicine in asthma: time for action: Number 1 in the Series «Personalised medicine in respiratory diseases» Edited by Renaud Louis and Nicolas / K.F. Chung // Roche. Eur. Respir. Rev. – 2017. – Vol. 26, № 145. – P.170064.
- The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management / I.D. Pavord, S. Afzalnia, A. Menzies-Gow, L.G. Heaney // Clinical & Experimental Allergy. – 2017. – Vol. 47, № 2. – P.148–60. DOI: 10.1111/cea.12881.
- Role of Biologics in Asthma / M.C. McGregor, J.G. Krings, P. Nair, M. Castro // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. –

Vol. 199, № 4. – P.433–445. DOI:10.1164/rccm.201810-1944Cl.

- European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global Atlas of Asthma, 2021. – URL: www.eaaci.org
- Peters, M.C. Biomarkers of Airway Type-2 Inflammation and Integrating Complex Phenotypes to Endotypes in Asthma / M.C. Peters, M.L. Nguyen, E.M. Dunican // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2016. – Vol. 16, № 10. – P.71. DOI: 10.1007/s11882-016-0651-4.
- Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper / Z. Diamant, S. Vijverberg, K. Alving [et al.] // Allergy. – 2019. – Vol. 74, № 10. – P.1835–1851. DOI: 10.1111/all.13806.
- Lambrecht, B.N. The immunology of asthma / B.N. Lambrecht, H. Hammad // Nat. Immunol. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P.45–56. DOI:10.1038/ni.3049.
- Ненашева, Н.М. T₂-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры / Н.М. Ненашева // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 2. – С.216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228.
- Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита / М.Е. Дынева, Г.Э. Аминова, О.М. Курбачева, Н.И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18, № 1. – С.18–31. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1408>.
- Advances and recent developments in asthma in 2020 / L. Cevhertas, I. Ogulur, D.J. Maurer [et al.] // Allergy. – 2020. – Vol. 75, № 12. – P.3124–3146. DOI:10.1111/all.14607.
- Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2018. – 512 с.
- Галицкая, М.А. Современные представления о роли врожденного и приобретенного иммунитета при бронхиальной астме / М.А. Галицкая, О.М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № 6. – С.7–17. DOI: 10.36691/RJA87.

REFERENCES

- GINA Pocket Guide. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients, V3. 2021. Available from <https://ginasthma.org/severeasthma/>
- Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. Clin Exp Allergy. 2017;47(2):161-175. doi:10.1111/cea.12880
- Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, Rossiiskaya associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov [Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergology and Clinical Immunology]. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bronhial'noj astmy [Federal clinical guidelines for diagnosis and management of bronchial asthma]. Moskva [Moscow]. 2019. Available from: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf.
- Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. Front Immunol. 2020; 11: 603312. DOI: 10.3389/fimmu.2020.603312
- Yang Y, Jia M, Ou Y, Adcock IM, Yao X. Mechanisms and biomarkers of airway epithelial cell damage in asthma: A review. Clin Respir J. 2021; 15 (10): 1027-1045. DOI: 10.1111/crj.13407.
- Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. Adv Immunol. 2009; 101: 81-121. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)01003-1
- Nenasheva NM. Tyazhelaya eozinofil'naya bronhial'naya astma: novye vozmozhnosti terapii [Severe eosinophilic

- bronchial asthma: new therapeutic options]. Meditsinskiy sovet [Medical Council]. 2018; 15: 44-52. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52
8. Boonpiyathad T, Sözener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol.* 2019; 46: 101333. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101333
 9. Nenasheva NM. Terapiya bronhial'noj astmy, osnovannaya na biomarkerah [Asthma treatment based on biomarkers]. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical pulmonology]. 2018; 4: 3-11.
 10. Chung KF. Personalised medicine in asthma: time for action: Number 1 in the Series "Personalised medicine in respiratory diseases" Edited by Renaud Louis and Nicolas Roche. *Eur Respir Rev.* 2017; 26 (145): 170064. DOI:10.1183/16000617.0064-2017
 11. Pavord ID, Afzalnia S, Menzies-Gow A, Heaney LG. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47 (2): 148-160. DOI:10.1111/cea.12881
 12. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199 (4): 433-445. DOI:10.1164/rccm.201810-1944CI
 13. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Global Atlas of Asthma.* 2021. Available from: www.eaaci.org
 14. Peters MC, Nguyen ML, Dunican EM. Biomarkers of Airway Type-2 Inflammation and Integrating Complex Phenotypes to Endotypes in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16 (10): 71. DOI:10.1007/s11882-016-0651-4
 15. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2019; 74 (10): 1835-1851. DOI:10.1111/all.13806
 16. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015; 16 (1): 45-56. DOI:10.1038/ni.3049
 17. Nenasheva NM. T2-bronhial'naya astma: harakteristika endotipa i biomarkery [T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2019; 29 (2): 216-228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
 18. Dyneva ME, Aminova GE, Kurbacheva OM, Il'ina NI. Dupilumab: novye vozmozhno-sti v terapii bronhial'noj astmy i polipoznogo rinosinusita [Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Allergy]. 2021; 18 (1): 18-31. DOI:10.36691/RJA1408
 19. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy.* 2020; 75 (12): 3124-3146. DOI:10.1111/all.14607
 20. Simbircev AS. Citokiny v patogeneze i lechenii zabolevanij cheloveka [Role of cytokines in human disease pathogenesis and therapy]. SPb: Foliant [SPb: Foliant]. 2018; 512 p.
 21. Galitskaya MA, Kurbacheva OM. Sovremennyye predstavleniya o roli vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta pri bronhial'noj astme [The modern view of the role of innate and adaptive immunity in bronchial asthma]. *Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal* [Russian Journal of Allergy]. 2018; 15 (6): 7-17. DOI: 10.36691/RJA87

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

СТЯЖКИНА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5787-8269; докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, тел. +7-950-820-51-10, e-mail: sstazkina064@gmail.com

КИРШИН АНДРЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4525-0647; сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии БУЗ УР «Республиканский клиничко-диагностический центр МЗ УР», Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87б, тел. +7-906-819-83-85, e-mail: aakirshin@gmail.com

ТИХОМИРОВА ГАЛИЯ ИМАМУТДИНОВА, ORCID ID: 0000-0001-6386-8876; докт. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, тел. +7-912-768-61-29, e-mail: Galla-tix@mail.ru

ШАРАФУТДИНОВ МАРАТ РАВИЛЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2821-9525; врач РХМДИЛ ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи», Россия, 423803, Набережные Челны, Набережночелнинский просп., 18, тел. +7-917-297-18-98, e-mail: marat-gil@mail.ru

АНТРОПОВА ЗОЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1083-0334; врач-хирург ГАУЗ РТ «Больница скорой медицинской помощи», Россия, 423803, Набережные Челны, Набережночелнинский просп., 18, тел. +7-965-841-36-02, e-mail: zoya.antropova2016@yandex.ru

СУББОТИН АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4010-1490; сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии БУЗ УР «Республиканский клиничко-диагностический центр МЗ УР», Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 87б, тел. +7-912-856-07-68, e-mail: andrey.vl.subbotin@gmail.com

ВАЛЕЕВА ИЛЮЗА РАСИЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9868-2462; студентка IV курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, тел. +7-922-506-71-51, e-mail: iluza-w@mail.ru

ТИМИРОВА РЕГИНА РАСИХОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1307-9489; студентка IV курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, тел. +7-922-522-59-94, e-mail: timirka.1999@mail.ru

Реферат. Введение. Проблема дисплазии соединительной ткани становится все более актуальной в связи ее высокой распространенностью. Системный характер поражения, различная степень выраженности изменений в структуре живых тканей влекут за собой серьезные последствия, что обуславливает широкую распространенность проблемы дисплазии соединительной ткани для множества областей медицины, в том числе для сосудистой хирургии. Объектом внимания данной работы стали больные, страдающие посттромбофлебитической болезнью с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани. **Цель исследования** – установить взаимосвязь между тяжестью течения посттромбофлебитической болезни, качеством жизни пациентов и выраженностью признаков дисплазии соединительной ткани. **Материал и методы.** Исследованы результаты лечения 74 пациентов с посттромбофлебитической болезнью с различными клиническими формами. Оценка фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани производилась по шкале Л.Н. Аббакумовой. Для оценки качества жизни был использован веноспецифический опросник CIVIQ-20. **Результаты и их обсуждение.** Были выделены 4 группы пациентов. В 1-ю группу вошли пациенты, у которых не было обнаружено фенотипических признаков дисплазии (6 человек), 2-я группа состояла из пациентов с незначительно выраженной дисплазией соединительной ткани (12 человек), в 3-ю группу вошли пациенты с умеренно выраженной дисплазией (25 человек), в 4-ю – пациенты с тяжелой дисплазией (31 человек). При общем осмотре пациентов из 2-й группы были выявлены фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани в виде малых аномалий и врожденных пороков развития. Всего выявлено 312 признаков. Отмечалось, что все пациенты 1-й группы не имели клинических проявлений, а все пациенты с венозными трофическими язвами имели тяжелую дисплазию соединительной ткани. Было установлено, что качество жизни при посттромбофлебитической болезни находится в прямой корреляции с выраженностью дисплазии соединительной ткани. **Выводы.** Установлено, что существует явная зависимость между степенью выраженности дисплазии соединительной ткани, качеством жизни и степенью тяжести посттромбофлебитической болезни.

Ключевые слова: посттромбофлебитическая болезнь, дисплазия соединительной ткани, сосудистая хирургия, клинический случай, лечебная тактика.

Для ссылки: Особенности течения посттромбофлебитической болезни у больных с дисплазией соединительной ткани / С.Н. Стяжкина, А.А. Киршин, Г.И. Тихомирова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.76–81. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).76-81.

SPECIFICS OF THE COURSE OF POSTTHROMBOTIC DISEASE IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

STYAZHKINA SVETLANA N., ORCID ID: 0000-0001-5787-8269; D. Med. Sci., professor of the Department of surgery of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426039, Izhevsk, Kommunarov str., 281, tel. +7-950-820-51-10, e-mail: sstazkina064@gmail.com

KIRSHIN ANDREY A., ORCID ID: 0000-0003-4525-0647; cardiovascular surgeon of the Department of vascular surgery of Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of Udmurt Republic, Russia, 426009, Izhevsk, Lenin str., 87b, tel. +7-906-819-83-85, e-mail: aakirshin@gmail.com

TIKHOMIROVA GALIYA I., ORCID ID: 0000-0001-6386-8876; D. Med. Sci., associate professor of the Department of general surgery of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunarov str., 281, tel. +7-912-768-61-29, e-mail: Galla-tix@mail.ru

SHARAFUTDINOV MARAT R., ORCID ID: 0000-0003-2821-9525; doctor of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment of Emergency Hospital, Russia, 423803, Naberezhnye Chelny, Naberezhnochelninskiy av., 18, tel. +7-917-297-18-98, e-mail: marat-gil@mail.ru

ANTROPOVA ZOYA A., ORCID ID: 0000-0003-1083-0334; surgeon of Emergency Hospital, Russia, 423803, Naberezhnye Chelny, Naberezhnochelninskiy av., 18, tel. +7-965-841-36-02, e-mail: zoya.antropova2016@yandex.ru

SUBBOTIN ANDREY V., ORCID ID: 0000-0003-4010-1490; cardiovascular surgeon of the Department of vascular surgery of Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of Udmurt Republic, Russia, 426009, Izhevsk, Lenin str., 876, tel. +7-912-856-07-68, e-mail: andrey.vl.subbotin@gmail.com

VALEEVA ILYUZA R., ORCID ID: 0000-0002-9868-2462; 4th year student of faculty of general medicine of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunarov str., 281, tel. +7-922-506-71-51, e-mail: iluza-w@mail.ru

TIMIROVA REGINA R., ORCID ID: 0000-0002-1307-9489; 4th year student of faculty of general medicine of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunarov str., 281, tel. +7-922-522-59-94, e-mail: timirka.1999@mail.ru

Abstract. Introduction. Connective tissue dysplasia is becoming more and more urgent due to its high prevalence. The systemic character of the lesion, different degrees of the changes in the structure of living tissues entail serious consequences, which determines a wide spread of the problem of connective tissue dysplasia for multiple fields of medicine, including vascular surgery. The patients suffering from post-thrombotic disease with various degrees of connective tissue dysplasia were the object of attention of the present work. **Aim.** The aim of the study was to establish the relationship between the severity of the course of post thrombotic disease, patients' quality of life and the severity of the signs of connective tissue dysplasia. **Material and methods.** The outcomes of the treatment of 74 patients with different clinical forms of post thrombotic disease were studied. Phenotypic signs of connective tissue dysplasia were assessed using the L.N. Abbakumova scale. The vein-specific CIVIQ-20 questionnaire was used to assess the quality of life. **Results and discussion.** Four groups of patients were distinguished. The first group consisted of patients with no phenotypic signs of dysplasia (6 people). The second group consisted of patients with mildly expressed connective tissue dysplasia (12 people), the third group consisted of patients with moderately expressed dysplasia (25 people), and the fourth group consisted of patients with severe dysplasia (31 people). General examination of patients in the second group revealed the phenotypic signs of connective tissue dysplasia in the form of minor anomalies and congenital malformations. A total of 312 signs were detected. It was noted that all the patients of the first group had no clinical manifestations and all the patients with venous trophic ulcers had severe connective tissue dysplasia. It was found that the quality of life in post thrombotic disease was in direct correlation with the severity of connective tissue dysplasia. **Conclusion.** It has been established that there is a pronounced correlation between the degree of connective tissue dysplasia expression, quality of life and severity of post thrombotic disease.

Key words: post-thrombotic syndrome, connective tissue dysplasia, vascular surgery, clinical case, disease management.

For reference: Styazhkina SN, Kirshin AA, Tikhomirova GI, Sharafutdinov MR, Antropova ZA, Subbotin AV, Valeeva IR, Timirova RR. Specifics of the course of postthrombotic disease in patients with connective tissue dysplasia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 76-81. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).76-81.

Введение. Дисплазия соединительной ткани – это генетически детерминированное прогрессирующее состояние, которое характеризуется повреждением волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, вследствие этого нарушаются процессы формообразования органов и систем.

Данная патология является актуальной проблемой современного общества и достаточно часто встречается в России. Соотношение здоровых людей к лицам, страдающим дисплазией соединительной ткани, составляет около 1:5, 8,5% в выборке из 400 человек [1, 2].

Посттромбофлебитическая болезнь – это одна из форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей, которая чаще всего имеет достаточно тяжелое течение. Среди всех патологий венозной системы данное заболевание встречается в 28% случаев. Посттромбофлебитическая болезнь развивается вследствие перенесенного острого тромбоза глубоких вен, который не излечивается у 85–95% больных [1, 3]. Более чем у 80% пациентов, болеющих свыше 10 лет от начала заболевания, развиваются трофические изменения тканей и язвы, которые приводят к инвалидности.

Цель исследования – установить взаимосвязь между тяжестью течения посттромбофлебитической

болезни, качеством жизни пациентов и выраженностью признаков дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы. Нами были исследованы результаты лечения 74 пациентов с посттромбофлебитической болезнью с различными клиническими формами. Критерии включения в исследование: тромбоз глубоких вен нижних конечностей в анамнезе (не позднее 5 лет от начала исследования). Критерии исключения из исследования: тяжелая коморбидная патология, хронические заболевания в стадии декомпенсации, хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей, прием гормональных препаратов, беременность, инфекции кожи и подкожной клетчатки нижних конечностей.

Оценка фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани производилась по шкале Л.Н. Аббакумовой. Эта шкала включает в себя 40 признаков [2].

Для оценки качества жизни был использован веноспецифический опросник CIVIQ-20. Он состоит из 20 вопросов, каждый вопрос оценивается от 1 до 5 баллов. Опросник включает в себя болевой, физический, психологический и социальный факторы. Сумма баллов оценивается по шкале от 20 (максимально высокое качество жизни) до 100 (максимально низкое качество жизни).

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования мы выделили 4 группы пациентов. В 1-й группе было 6 пациентов без фенотипических признаков дисплазии, во 2-й – 12 пациентов с незначительно выраженной дисплазией, в 3-й – 25 пациентов с умеренно выраженной и в 4-й группе – 31 пациент с тяжелой дисплазией.

При осмотре пациентов из 2-й группы были обнаружены признаки дисплазии соединительной ткани в виде малых аномалий и врожденных пороков развития. Всего выявлено 312 признаков. Наиболее часто встречались такие признаки со стороны костно-суставной системы: сколиоз различной степени у 31 пациента, плоскостопие у 19 пациентов, гипермобильность суставов у 6 пациентов; со стороны кожи и ее придатков: приросшая мочка у 14 пациентов, гиперэластичность кожи у 13 пациентов, грыжи и спланхноптоз у 8 пациентов; со стороны органов зрения: миопия у 32 пациентов; со стороны сердечно-сосудистой системы: пролапс митрального клапана у 7 пациентов.

Отмечалось, что все пациенты 1-й группы не имели клинических проявлений, а все пациенты с венозными трофическими язвами имели тяжелую дисплазию соединительной ткани.

Зависимость качества жизни от выраженности дисплазии соединительной ткани оценивали с помощью опросника CIVIQ-20. В результате была выявлена следующая зависимость: чем выше степень тяжести дисплазии соединительной ткани, тем хуже качество жизни пациентов. Таким образом, качество жизни при посттромбофлебитической болезни находится в прямой корреляции с выраженностью дисплазии соединительной ткани.

Наблюдение из практики. Пациент Н., 1968 года рождения, 25.11.2020 поступил в ревматологическое отделение с жалобами на боли в левом коленном суставе при ходьбе, при опоре на левую нижнюю конечность. Оценка боли по визуальной аналоговой шкале составила 30–40 мм. Припухлость левого коленного сустава, ограничение движения в нем. Утренняя скованность не беспокоит. В других суставах боли не беспокоят. Отеки на нижних конечностях – независимо от времени суток. Высыпаний на коже нет. Фотосенсибилизации не отмечает. Усиления выпадения волос не отмечает. Одышки нет. Снижение слуха. Аппетит сохранен. Вес – похудел на 2 кг (68,5 кг).

Принимает преднизолон 5 мг по 2 табл. утром, эналаприл 5–10 мг утром, ацетилсалициловую кислоту (АСК) в таблетках, но непостоянно.

Данный пациент с детства болеет варикозной болезнью нижних конечностей. В 16 лет впервые появился сосудистый рисунок на нижних конечностях в виде варикозно расширенных вен по сегментарному типу (телеангиозктазии). Стало ухудшаться зрение, миопия. С годами варикоз прогрессировал в бассейне большой и малой подкожных вен, появились боли в конечностях. Несостоятельность клапанного аппарата сердца. С детства имелась патологическая подвижность в локтевых суставах.

Считает себя больным с сентября 2000 г., когда остро заболел после инсоляции с повышением тем-

пературы до 40°C, отмечал спутанность сознания и высыпания на коже. Был госпитализирован в инфекционную больницу с подозрением на геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС), где проходил лечение с 15.09.2000 г. по 06.10.2000 г. При обследовании было выявлено изменение в анализе мочи (повышение креатинина). На рентгенографии органов грудной клетки – очаговая левосторонняя нижнедолевая пневмония, положительная реакция Вассермана. Получал антибактериальную терапию. На фоне лечения отмечались клинические и лабораторные улучшения. Выписан с диагнозом: ГЛПС, типичная форма средней степени тяжести. Острая левосторонняя пневмония, нижнедолевая. Дыхательная недостаточность 0 степени.

В декабре 2003 г. поступил в хирургическое отделение, где был поставлен диагноз: тромбофлебит глубоких вен правой голени, с улучшением.

Впервые обратился к ревматологу в апреле 2006 г.: данных о системной патологии не было. В мае 2006 г. у пациента впервые появились трофические язвы на левой голени, прошел лечение в отделении сердечно-сосудистой хирургии: реополглюкин, фраксипарин, курс антибиотиков, гепарин, внутриаартериальное вливание Вессел Дуэ Ф, вазопростан. Эффекта от лечения не было. С конца 2006 г. появились боли в коленных суставах, пястно-фаланговых суставах кистей, назначено местное лечение.

В полном анализе крови в июне 2007 г. отмечалось снижение гемоглобина (Hb 93 г/л), повышение С-реактивного белка (2,3 г/л). Полный анализ мочи: протеинурия (23 мг/л). Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной аорты и ее ветвей с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) (09.06.07): аортоартериит, увеличение парааортальных лимфоузлов, возможны явления реактивного лимфаденита. УЗИ с ЦДК вен нижних конечностей: не исключается явление аорто-артериита артерий нижних конечностей (комплекс интима-медиа утолщен до 1,3 мм). Явления тромбофлебита всех групп вен, на левой нижней конечности со стенозированием просвета от 50 до 85%. Консультирован ревматологом: данных о неспецифическом аорто-артериите нет. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) нижних конечностей III степени. Назначен далагил, больной принимал его 1 мес, отменил самостоятельно.

05.09.2007 пациент консультирован заочно в институте им. Вишневецкого. Убедительных данных о тромбангиите Бюргера и окклюзивно-стенотическом поражении магистральных артерий не было. Рекомендовано определить показатели клеточного и гуморального иммунитета, ревматоидных факторов, получить консультацию на базе Научно-исследовательского института ревматологии (НИИР) Российской академии медицинских наук (РАМН).

Пациент отмечает ухудшение состояние с 26.04.2008, когда появились боли в эпигастрии, усилились боли в поясничной области. Был госпитализирован с диагнозом: копростаз, спаечная болезнь (под вопросом).

Экстренно госпитализирован в ревматологическое отделение для уточнения диагноза и лечения.

Здесь был выставлен диагноз: антифосфолипидный синдром (АФС IgG—168,6 ед/мл). Проведено лечение.

В ноябре был снова госпитализирован в НИИР РАМН. При лабораторно-инструментальных исследованиях получены следующие результаты: снижение количества гемоглобина (60–74 г/л), эритропения ($2,53 \times 10^{12}/л$), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 70 мм/ч, суточная протеинурия составила 4 г/л, снижение скорости клубочковой фильтрации (до 19–41%), увеличение циркулирующих иммунных комплексов (228), изменение антинуклеарного фактора (1:320), антитела к Sm (0,9), высокочувствительный С-реактивный белок (3,3 мг/л), С3-комplement (0,7 г/л), С4-комplement (0,1 г/л), антитела к цитоплазме нейтрофилов (отрицательно), антитела к кардиолипину IgG (81,7 ед/л), повышение антител к β_2 -гликопротеину 1 (β_2 -ГП1) IgG (54 ед/л), положительная проба Кумбса (+++). Также пациенту была проведена биопсия почки, был выявлен диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит (класс 4 T/X по классификации 2003 г., класс 4 по классификации 1982 г. ИА=6, ИХ=9).

Установлен диагноз: системная красная волчанка острого течения, активность 3, диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит со склерозированием, гемолитические нарушения (гемолитическая анемия), иммунологические нарушения, антинуклеарный фактор (+). Антифосфолипидный синдром: рецидивирующие тромбозы артерий и вен нижних конечностей, трофические язвы нижних конечностей, высокопозитивные антикардиолипиновые антитела и антитела к β_2 -ГП1. Генетическая тромбофилия (гомозиготная мутация в гене ингибитора плазминогена 1, гетерозиготные в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, в гене цитохрома P450, в гене эпоксиредуктазы витамина, в гене тромбосподин 4, в гене фактора VII). Лечение проведено.

В мае 2009 г. пациент был госпитализирован по месту жительства, со слов больного, по поводу инфицирования язв голени синегнойной палочкой (в выписке указано обострение посттромбофлебического синдрома левой нижней конечности). Проведено лечение: метрогил, цефотаксим, гентамицин, амикацин. Обследовался у лор-врача, выявлен мезатимпанит. В июне 2009 г. самостоятельно отменил фраксипарин. На фоне проводимой терапии состояние больного оставалось относительно удовлетворительным, значительно уменьшились язвы на голенях.

Пациент был госпитализирован 30.05.2020 в нефрологическое отделение Городской клинической больницы № 1, поставлен диагноз: хроническая болезнь почек С4А3. Диагноз был поставлен на основе следующих результатов исследований: азотемия с уровнем креатинина крови до 392,08 мкмоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации до 25 мл/мин в пробе Реберга, СКД EPI – 16 мл/мин/1,73 м², протеинурия, гипостенурия, никтурия, нарушение пуринового и липидного обменов. Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек:

вторичный гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, атеросклероз брюшного отдела аорты, электролитные нарушения, симптоматическая артериальная гипертензия 3-й степени, хроническая сердечная недостаточность стадии 2А, ФК I Во время стационарного лечения возникли боли, покраснение левого локтевого сустава.

10.06.2019 был консультирован ортопедом и поставлен диагноз: гнойный локтевой бурсит.

21.09.2020 возникли боли в левом коленном суставе, через неделю температура тела повысилась до 39°C. Пациент принимал жаропонижающие, боли в колене сохранялись. 14.10.2020 обратился к хирургу, который рекомендовал прием препаратов мелоксикам, медиокалм. На фоне назначенного лечения боли уменьшились, но лихорадка сохранялась до 38°C.

02.11.2020 больной снова обратился к хирургу с жалобами на усиление болевого синдрома, проведена пункция левого коленного сустава, наложена лонгета. Боли в суставе не уменьшились, постепенно уменьшилась припухлость. В анализах крови от 12.11.2020 г.: повышение креатинина (415 мкмоль/л), повышение мочевины (30 ммоль/л), снижение билирубина (5,0 мкмоль/л), железа (7,7 мкмоль/л), гемоглобина (88 г/л), лейкоцитоз ($10,4 \times 10^9/л$), повышение СОЭ до 73 мм/ч.

На момент поступления состояние пациента удовлетворительное. Отмечается болезненность при пальпации левого коленного сустава, выраженная припухлость (окружность справа 39 см, слева 45 см), ограничение движений в левом коленном суставе (сгибание 90°, разгибание 170°). Другие суставы без признаков воспаления, движения в полном объеме.

При лабораторных методах исследования выявлено повышение количества антител к двуспиральной ДНК IgG (32,5 ед/мл), обнаружен волчаночный антикоагулянт. Антинуклеарный фактор (1:1000), гранулярный, цитоплазматический тип свечения (26.11.20). В общем анализе крови: моноцитоз ($1,05 \times 10^9/л$), анемия (HGB – 77 г/л, RBC – $2,77 \times 10^{12}/л$), под вопросом незрелые гранулоциты. Повышено СОЭ до 75 мм/ч (26.11.20). При биохимическом исследовании крови выявлено повышение креатинина (409,00 ммоль/л), мочевины (27,70 ммоль/л), фосфора (2,09 ммоль/л), мочевой кислоты (595,00 ммоль/л), С-реактивного белка (1,73 мг/дл) (26.11.20). В коагулограмме повышено количество фибриногена (5,12 г/л) (26.11.20). При исследовании мочи обнаружена слизь, протеинурия (904,50 мг/сут).

По совокупности данных анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования поставлен диагноз: системная красная волчанка, рецидивирующе-реммитирующее течение, активность 2 (SLEDAI – 6 баллов), с поражением почек (диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит со снижением азотовыделительной функции), с поражением суставов (моноартрит левого коленного сустава, ФК2) и иммунологическими нарушениями [позитивность по АНФ (1:1000, цитоплазматический тип свечения от 23.11.20), по анти-

телам к двуспиральной ДНК от 25.11.20]. Антифосфолипидный синдром: рецидивирующие тромбозы артерий и вен нижних конечностей, трофические язвы в анамнезе, позитивность по волчаночному антикоагулянту от 24.11.20, в анамнезе позитивность по антителам к β_2 -ГП1.

Осложнения: хроническая болезнь почек С4А3. Вторичный подагрический артрит, активность 2, тяжелой приступ от 21.09.20, артрит левого коленного сустава, ФК2. Гиперурикемия.

Сопутствующие заболевания: генетическая тромбофилия. Хронические эрозии антрума, эрозивный антральный гастрит.

За время нахождения в стационаре проведено лечение: метилпреднизолон 125 мг внутривенно, затем дозу повысили до 250 мг. Внутрь: метилпреднизолон, эналаприл, амлодипин, бисопролол, гидроксихлорохин, фебуксостат. За время стационарного лечения отмечалась положительная динамика. Пациент выписан с улучшением состояния. При выписке пациенту рекомендовано продолжить наблюдение у терапевта, ревматолога и нефролога. Диета с ограничением поваренной соли до 3–5 г/сут, пуринов, калия, богатая кальцием. Контроль артериального давления, пульса, суточного диуреза. Эластическая компрессия нижних конечностей 2-го класса. Необходимо избегать факторов, которые могут спровоцировать обострение болезни. Противопоказаны этанолсодержащие напитки. УЗИ почек 1 раз в 6–12 мес. Стул ежедневный, при запоре – лактулоза 15 мл 2–3 раза в сут. Контроль анализов: полный анализ крови, креатинин крови, калий, натрий, мочевины, мочевая кислота 1 раз в 3 мес. Незаменимые аминокислоты из расчета 1 табл. на 5 кг веса (по согласованию с нефрологом). Фитотерапия. Физические упражнения с адекватной дозированной нагрузкой. Гидроксихлорохин 200 мг в сут на ночь внутрь. Контроль лечения: консультация офтальмолога каждые 3 мес, в случае выявления патологии – отмена препарата. Ношение защитных очков вне зависимости от сезона. Глюкокортикостероиды: метилпреднизолон 4 мг по 2 табл. утром с 6.00 до 7.00 длительно. Снижение дозы по рекомендации ревматолога. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) противопоказаны. Местные формы НПВП (гели, мази, крем). Компрессы с диметилсульфоксидом на припухшие суставы 1–2 раза в нед. Продолжить антигипертензивную терапию. Консультация гастроэнтеролога. Контрольный осмотр ревматолога через 8–12 нед с результатами анализов. Документы отправлены в НИИР для определения дальнейшей тактики лечения.

Выводы. Синдром дисплазии соединительной ткани является одной из ведущих причин хронических заболеваний сосудов.

В ходе нашего исследования мы выяснили, что чем выше степень выраженности дисплазии соединительной ткани, тем тяжелее протекает заболевание. При этом дисплазия соединительной ткани приводит к поражению и других органов и систем, что, соответственно, снижает качество жизни пациентов. Представленный клинический случай свидетельствует о данной зависимости и является

классическим примером тяжелого течения данного заболевания у людей с синдромом дисплазии соединительной ткани.

Прозрачность исследования. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ. 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 сообщения и размещение в интернете информации о характере его заболевания, проведенном лечении и его результатах с научной и образовательной целями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириенко, А.И. Современные принципы лечения хронической венозной недостаточности / А.И. Кириенко, Р.А. Григорян, И.А. Золотухин // 50 лекций по хирургии; под редакцией В.С. Савельева. – Москва: Медиа Медика, 2003. – С.115–121.
2. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова. – Омск: Типография БЛАНКОМ, 2007. – 188 с.
3. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению / Г.И. Нечаева, А.И. Мартынов. – Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. – 400 с.
4. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения / Г.И. Нечаева, О.В. Дрокина, А.И. Мартынов [и др.] // Терапия. – 2015. – № 1. – URL: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31356>
5. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А.И. Мартынов, Г.И. Нечаева, Е.В. Акатова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 1. – 75 с. – URL: <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/371.pdf> DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001
6. Кадурина, Т.И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т.И. Кадурина, Л.Н. Аббакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С.15–20.

REFERENCES

1. Kirienko AI, Griboryan RA, Zolotukhin IA. Sovremennyye principy lecheniya hronicheskoy venoznoj nedostatochnosti; 50 lektsiy po khirurgii; pod redaktsiyey VS Savel'yeva [Modern principles of treatment of chronic venous insufficiency; 50 lectures on surgery; edited by VS Saveliev]. Moskva: Media Medika [Moscow: Media Medica]. 2003; 115–121.
2. Nechaeva GI, Viktorova IA. Displaziya soedinitel'noj tkani: terminologiya, diagnostika, taktika vedeniya pacientov [Connective tissue dysplasia: terminology, diagnostics,

- patient management tactics]. Omsk: Tipografiya BLANKOM [Omsk: Printing house BLANKOM]. 2007; 188 p.
3. Nechaeva GI, Martynov AI. Displaziya soedinitel'noj tkani: serdechno-sosudistye izmeneniya, sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu [Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment]. Moskva: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo» [Moscow: LLC «Publishing House» Medical Information Agency]. 2017; 400 p.
 4. Nechaeva GI, Drokina OV, Martynov AI, et al. Osnovy kuracii pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani v pervichnom zvene zdravoohraneniya [Vtrshinina Fundamentals of treatment patients with connective tissue dysplasia in primary care]. Terapiya [Therapy]. 2015; 1: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31356>
 5. Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. Nacional'nye rekomendacii Rossijskogo nauchnogo medicinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitacii pacientov s displaziyami soedinitel'noj tkani [National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical News of North Caucasus]. 2016; 1: 75 p. <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/371.pdf> DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001
 6. Kadurina TI, Abbakumova IN. Ocenka stepeni tyazhesti nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u detej [Estimation of the severity of the nondifferentiated connective tissue dysplasia in children]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical News of North Caucasus]. 2008; 2: 15-20.

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ, РАССТРОЙСТВА ПИТАНИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; SPIN-код 3229-1913; Author ID: 210271; докт. мед. наук, проректор, профессор, зав. кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-987-213-67-12, e-mail: alexs_shu@mail.ru

ШАЙДУЛЛИНА МАРИЯ РУСТЕМОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2783-5759; SPIN-код 9051-2570; канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: zizi97@mail.ru

ВАЛЕЕВА ФАРИДА ВАДУТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6000-8002; SPIN-код 2082-3980; Author ID: 784269; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: val-farida@yandex.ru

ХИСАМИЕВ РУСТЕМ ШАГИТОВИЧ, начальник ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420111, Казань, ул. Лобачевского, 13, тел. +7 (843) 291-36-87, e-mail: msch_16mvd.gov.ru

ШИКАЛЕВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-1798-0490; SPIN-код 4092-1591; Author ID: 1009243; ассистент кафедры общей гигиены, руководитель центра профессиональной карьеры ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-937-523-07-23, e-mail: shikaleva@gmail.com

ШАВАЛИЕВ РАФАЭЛЬ ФИРНАЯЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6664-9027; SPIN-код 3705-1666; Author ID: 1007968; канд. мед. наук, главный врач ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Россия, 420064, Казань, Оренбургский тракт, 138, e-mail: mz.rkb@tatar.ru

Реферат. Цель исследования – провести анализ динамики статистических показателей, характеризующих ситуацию с заболеваниями эндокринной системы среди детей и подростков в Республике Татарстан, за последние 10 лет. **Материал и методы.** Проанализированы данные официальной и оперативной медицинской статистики Республики Татарстан за 2010–2020 гг. Использованы сведения, содержащиеся в Федеральном регистре лиц, больных гипопитуитаризмом, для определения возраста старта терапии при гипопитуитаризме, который представлен в виде медианы и интерквартильного размаха. **Результаты и их обсуждение.** Изменение количества пациентов с заболеваниями эндокринной системы в возрасте от 0 до 17 лет включительно, как и распространенность эндокринопатий у данной категории больных, на протяжении последних 10 лет носит двухфазный характер: отмечалось заметное снижение показателей до 2014 г., на смену которому пришел достаточно уверенный рост. Распространенность тиреопатий демонстрирует серьезный рост на протяжении истекших 10 лет, также более заметный после 2014 г. и в подростковой популяции пациентов, что, к сожалению, свидетельствует о том, что мы далеки от решения проблемы дефицита йода. Нельзя не обратить внимание на более чем двукратное увеличение распространенности ожирения среди пациентов 15–17 лет за этот период – факт, требующий анализа и принятия неотложных мер. **Выводы.** С 2010 по 2020 г. в Республике Татарстан отмечается рост распространенности заболеваний эндокринной системы у детей и подростков, особенно значимый для подростковой популяции пациентов, увеличение заболеваемости эндокринопатиями среди пациентов в возрасте от 15 до 17 лет, повышение распространенности и заболеваемости сахарным диабетом, ожирением и заболеваниями щитовидной железы. Для своевременного выявления заболеваний эндокринной системы у детей и подростков большое значение имеет разработка и внедрение программ профилактических осмотров (диспансеризации) населения.

Ключевые слова: эндокринопатии, ожирение, сахарный диабет, гипопитуитаризм, профилактика, заболеваемость.

Для ссылки: Клинико-статистический анализ уровня заболеваемости эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ среди детей и подростков в Республике Татарстан / А.В. Шулаев., М.Р. Шайдуллина, Ф.В. Валеева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 82–93. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).82-93.

CLINICAL AND STATISTICAL ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF ENDOCRINE SYSTEM DISEASES, EATING AND METABOLIC DISORDERS AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

SHULAEV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; SPIN-код 3229-1913; Author ID: 210271; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of general hygiene, Vice-Rector of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov, str., 49, tel. +7-987-213-67-12, e-mail: shulaev8@gmail.com

SHAI DULLINA MARIA R., ORCID ID: 0000-0002-2783-5759; SPIN 9051-2570; C. Med. Sci., associate professor of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: zizi97@mail.ru

VALEEVA FARIDA V., ORCID ID: 0000-0001-6000-8002; SPIN-code 2082-3980; Author ID: 784269; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: val-farida@yandex.ru

KHISAMIEV RUSTEM SH., the Head of the Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420111, Kazan, Lobachevsky str., 13, tel. 8 (843) 291-24-58, e-mail: msch_16mvd.gov.ru

SHIKALEVA ANASTASIYA A., ORCID ID: 0000-0003-1798-0490; SPIN 4092-1591; Author ID: 1009243; assistant of professor of the Department of general hygiene, the Head of Professional Career Center of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-937-523-07-23, e-mail: shikaleva@gmail.com

SHAVALIEV RAFAEL F., ORCID ID: 0000-0002-6664-9027; SPIN-code 3705-1666; Author ID: 1007968; C. Med. Sci., Chief physician of the Republican Clinical Hospital, Russia, 420064, Kazan, Orenburgsky trakt str., 138, e-mail: mz.rkb@tatar.ru

Abstract. Aim. The aim of the study is to analyze the dynamics of statistical indicators describing the status of endocrine system diseases among children and adolescents in the Republic of Tatarstan over the past 10 years. **Material and methods.** The data of official and operative medical statistics of the Republic of Tatarstan for 2010–2020 were analyzed. We used the data contained in the Federal Register of Patients with Pituitary Nanism to determine the age of start of therapy for hypopituitarism, which is presented as a median and interquartile range. **Results and discussion.** Changes in the number of patients with endocrine system diseases aged 0–17 years inclusive, as well as the prevalence of endocrinopathies in this category of patients over the past 10 years has a biphasic character: there was a marked decrease in the figures until 2014, which was replaced by a fairly steady growth. The prevalence of thyroid diseases shows a serious increase over the past 10 years, also more noticeable after 2014 and in adolescent patient population, which, unfortunately, indicates that we are far from solving the problem of iodine deficiency. We cannot ignore the more than twofold increase in the prevalence of obesity among patients 15–17 years old during this period, which is a fact that requires analysis and immediate action. **Conclusion.** From 2010 to 2020 in the Republic of Tatarstan there is an observed growth of prevalence of endocrine system diseases in children and adolescents, especially significant for adolescent patient population, increase of morbidity with endocrine diseases among patients aged 15 to 17 years, increase of prevalence and morbidity of diabetes, obesity and thyroid diseases. For timely detection of endocrine diseases in children and adolescents it is very important to develop and implement programs of preventive examinations (dispensaries) of the population.

Key words: endocrinopathies, obesity, diabetes mellitus, hypopituitarism, prevention, morbidity

For reference: Shulaev AV, Shaidullina MR, Valeeva FV, Khisamiev RSh, Shikaleva AA, Shavaliev RF. Clinical and statistical analysis of the incidence of endocrine system diseases, eating and metabolic disorders among children and adolescents in the Republic of Tatarstan. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 82-93. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).82-93.

Введение. Одной из серьезных проблем, стоящих перед общественным здравоохранением в XXI в., являются заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ среди детей и подростков. Ожирение в подростковом возрасте достигло масштабов эпидемии во всем мире, причем распространенность тяжелого ожирения за последние 35 лет увеличилась по меньшей мере в 4 раза. Большинство подростков с ожирением переносят избыток жировой массы во взрослую жизнь, что повышает риск развития осложнений, вызванных ожирением, таких как диабет II типа и сердечно-сосудистые заболевания, что негативно сказывается на социальном и эмоциональном здоровье [1, 2, 3]. В целом же за прошедшие 10 лет можно говорить об увеличении как числа пациентов с заболеваниями эндокринной системы детского и подросткового возраста, так и распространенности эндокринопатий в этой возрастной категории. Самыми распространенными являются ожирение и патология щитовидной железы, суммарно занимая около 95% (2020 г. – 49,5 и 44,3% соответственно), доля сахарного диабета представлена менее чем 5% (2020 г. – 4,8%), остальные нозологии составляют около 1% (2020 г. – 1,3%) всех заболеваний эндокринной системы у детей и подростков в Республике Татарстан. Значительная частота распространения избыточной массы тела и ожирения среди младших школьников требует осуществления гигиенической оценки факторов риска их формирования и организации комплекса профилактических мероприятий. Системное осуществление подобной профилактики могло бы способствовать снижению количества детей и подростков с заболеваниями эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена

веществ [4]. **Цель исследования** – провести анализ динамики статистических показателей, характеризующих ситуацию с заболеваниями эндокринной системы среди детей и подростков в Республике Татарстан, за последние 10 лет.

Материал и методы. Проанализированы данные официальной и оперативной медицинской статистики Республики Татарстан за 2010–2020 гг. Источником информации о численности детского и подросткового населения стало учебно-методическое пособие «Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан)» (выпуски 1997–2019 гг.) [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Данные о количестве пациентов детского и подросткового возраста с диагностированной ранее или вновь выявленной патологией эндокринной системы заимствованы из формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2010–2020 гг. (далее – форма № 12). Показатели распространенности и заболеваемости для эндокринопатий у пациентов до 18 лет рассчитаны на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Использованы сведения, содержащиеся в Федеральном регистре лиц, больных гипопитуитаризмом, для определения возраста старта терапии при гипопитуитаризме, который представлен в виде медианы и интерквартильного размаха. Медицинское сопровождение детей и подростков с заболеваниями эндокринной системы в Республике Татарстан предполагает единственную возможность специализированной стационарной помощи на базе отделения эндокринологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ДРКБ МЗ

РТ). Ежегодные отчеты о работе данного отделения также являются достаточно достоверными источниками статистических данных в отношении некоторых эндокринопатий.

Результаты и их обсуждение. Динамика численности детского и подросткового населения Республики Татарстан отражает общие демографические тенденции нашей страны – снижение рождаемости с начала 90-х годов прошлого века [11] привело не только к сокращению популяции, но и к уменьшению доли подростков после 2005 г. Начиная с 2011 г. численность населения от 0 до 17 лет включительно в Республике Татарстан увели-

чивается и, вероятно, в настоящий момент можно говорить о тенденции к ее восстановлению (рис. 1).

Изменение количества пациентов с заболеваниями эндокринной системы в возрасте от 0 до 17 лет включительно, как и распространенность эндокринопатий у данной категории больных, на протяжении последних 10 лет носит двухфазный характер: отмечалось заметное снижение показателей до 2014 г., на смену которому пришел достаточно уверенный рост, сохраняющийся и по сей день (рис. 2, 3). Наиболее четко данная тенденция прослеживается на подростковой популяции пациентов. В целом же за прошедшие 10 лет можно говорить об увеличении как числа пациентов с заболеваниями эндокринной

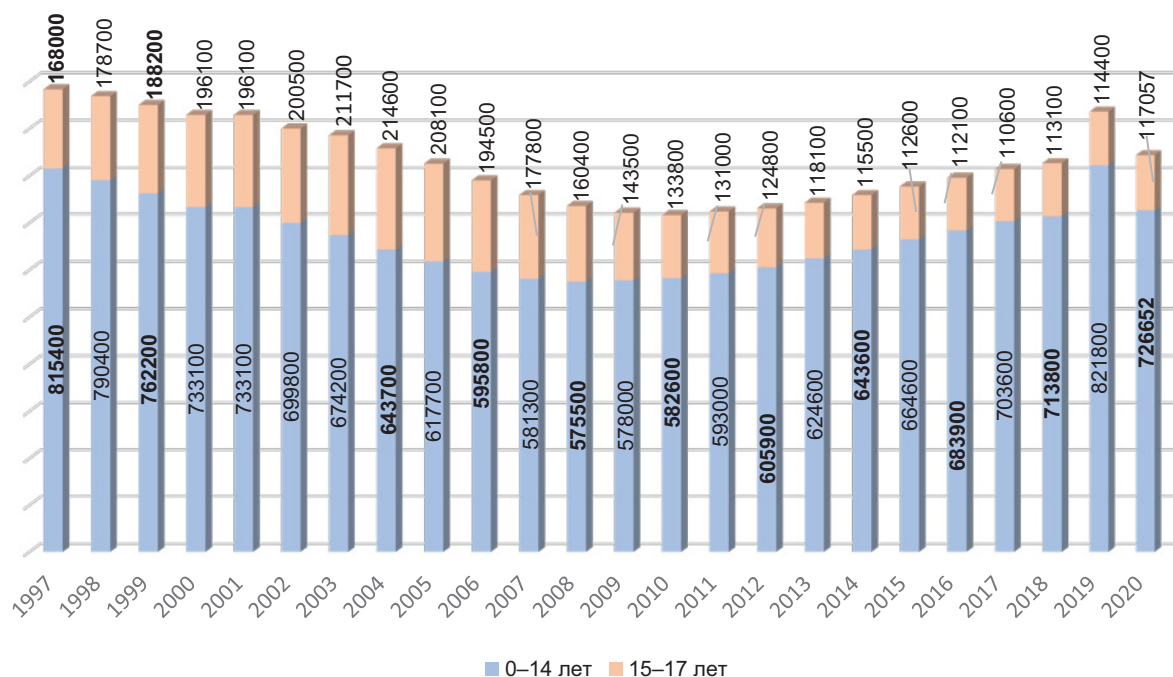


Рис. 1. Численность детского и подросткового населения в Республике Татарстан
Fig. 1. Number of children and adolescents in the Republic of Tatarstan

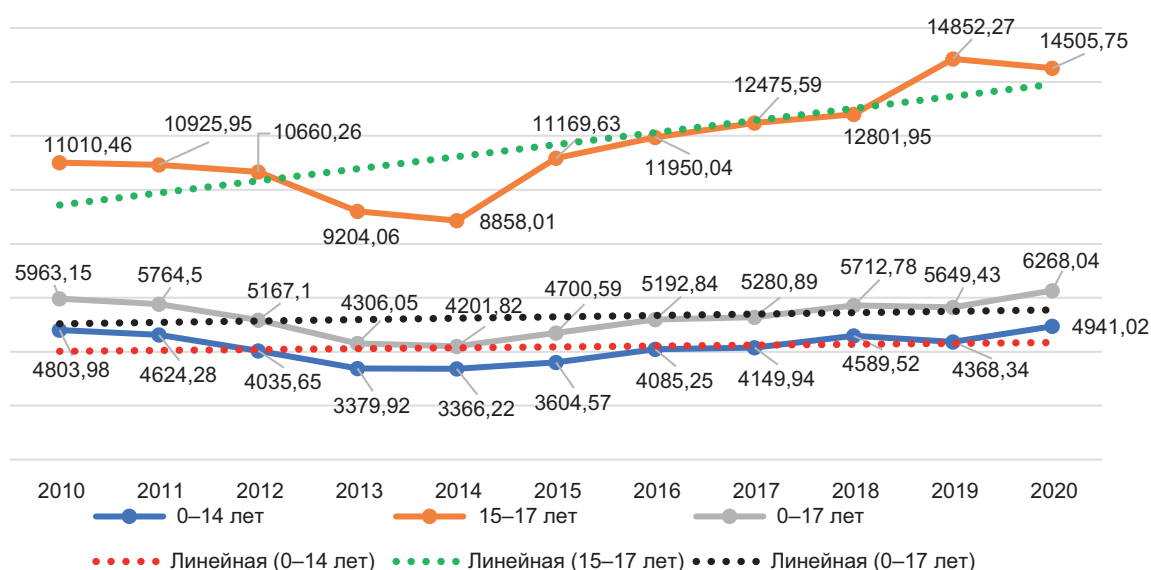


Рис. 2. Распространенность эндокринопатий у детей 0–17 лет в Республике Татарстан (на 100 000 человек соответствующего возраста)
Fig. 2. Prevalence of the endocrine diseases in 0–17-years old children in the Republic of Tatarstan (per 100 000 people of the corresponding age)

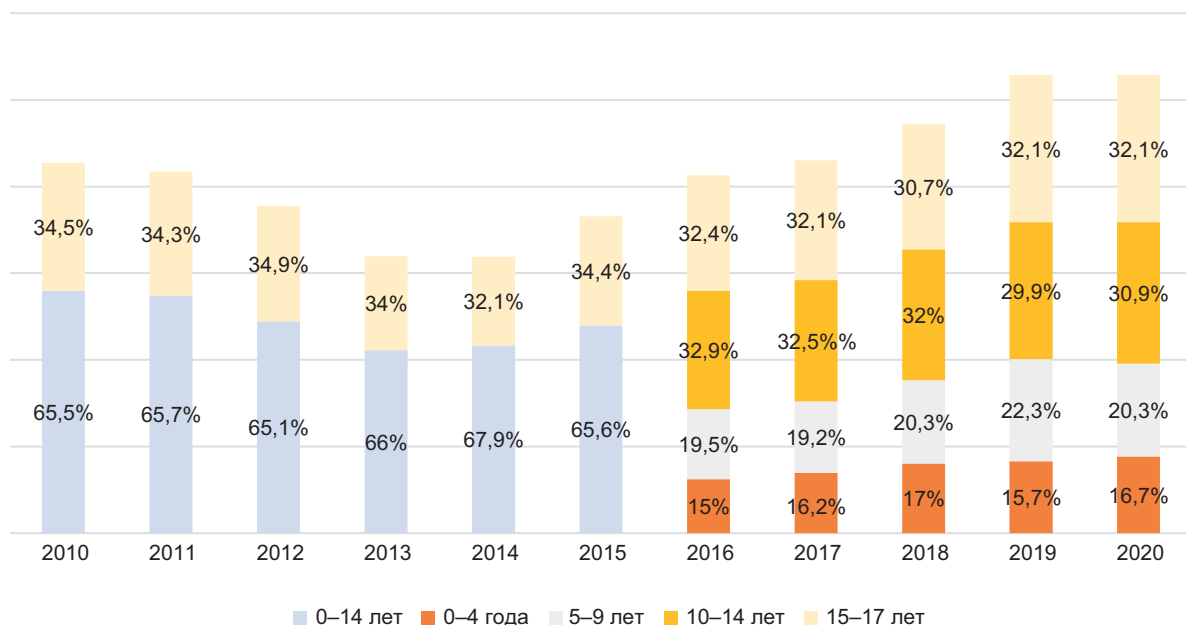


Рис. 3. Распределение по возрастам детей и подростков с заболеваниями эндокринной системы
Fig. 3. Distribution of children and adolescents with endocrine system diseases by age

системы детского и подросткового возраста, так и распространенности эндокринопатий в этой возрастной категории.

Возрастной состав пациентов с заболеваниями желез внутренней секреции демонстрирует стабильность на протяжении всего изучаемого периода (см. рис. 2). Около трети пациентов, лечение которых находится в компетенции детского эндокринолога, составляют подростки 15–17 лет в связи с высокой распространенностью эндокринопатий в данной возрастной категории. Также примерно по 1/3 приходится на долю детей до 9 лет и от 10 до 14 лет.

Структура эндокринопатий у пациентов до 18 лет также не претерпела каких-либо значимых изменений на протяжении последних 10 лет (рис. 4).

По-прежнему самыми распространенными являются ожирение и патология щитовидной железы, суммарно занимая около 95% (2020 г. – 49,5 и 44,3% соответственно), доля сахарного диабета представлена менее чем 5% (2020 г. – 4,8%), остальные нозологии (гипопитуитаризм, преждевременное половое развитие, патология надпочечников и половых желез) составляют около 1% (2020 г. – 1,3%) всех заболеваний эндокринной системы у детей и подростков Республики Татарстан.

Ожирение, являясь самой частой из эндокринопатий, во многом определяет и статистические показатели, характеризующие ситуацию с заболеваниями желез внутренней секреции у детей и подростков в Республике Татарстан. Изменение распространенности данной нозологии демонстри-

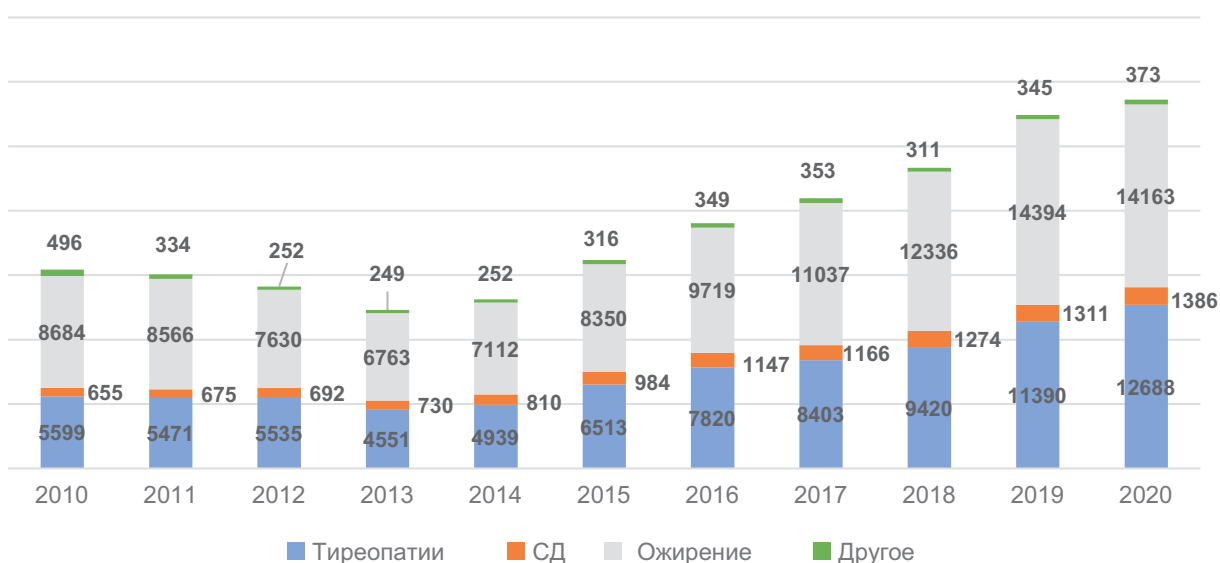


Рис. 4. Структура заболеваний эндокринной системы среди детей и подростков в Республике Татарстан
Fig. 4. The structure of endocrine system diseases among children and adolescents in the Republic of Tatarstan

рует те же тенденции, что и общая распространенность эндокринопатий на протяжении последних 10 лет (рис. 5). Нельзя не обратить внимание на более чем двукратное увеличение распространенности ожирения среди пациентов 15–17 лет за этот период – факт, требующий анализа и принятия неотложных мер.

Высокая частота заболеваний щитовидной железы у детей и подростков нашего региона, вероятно,

объясняется его йоддефицитным статусом – наличие дефицита йода легкой и средней степени тяжести в Республике Татарстан доказано масштабным исследованием 2001 г. [12]. Распространенность тиреопатий демонстрирует серьезный рост на протяжении истекших 10 лет, также более заметный после 2014 г. и в подростковой популяции пациентов, что, к сожалению, свидетельствует о том, что проблема дефицита йода остается актуальной (рис. 6).

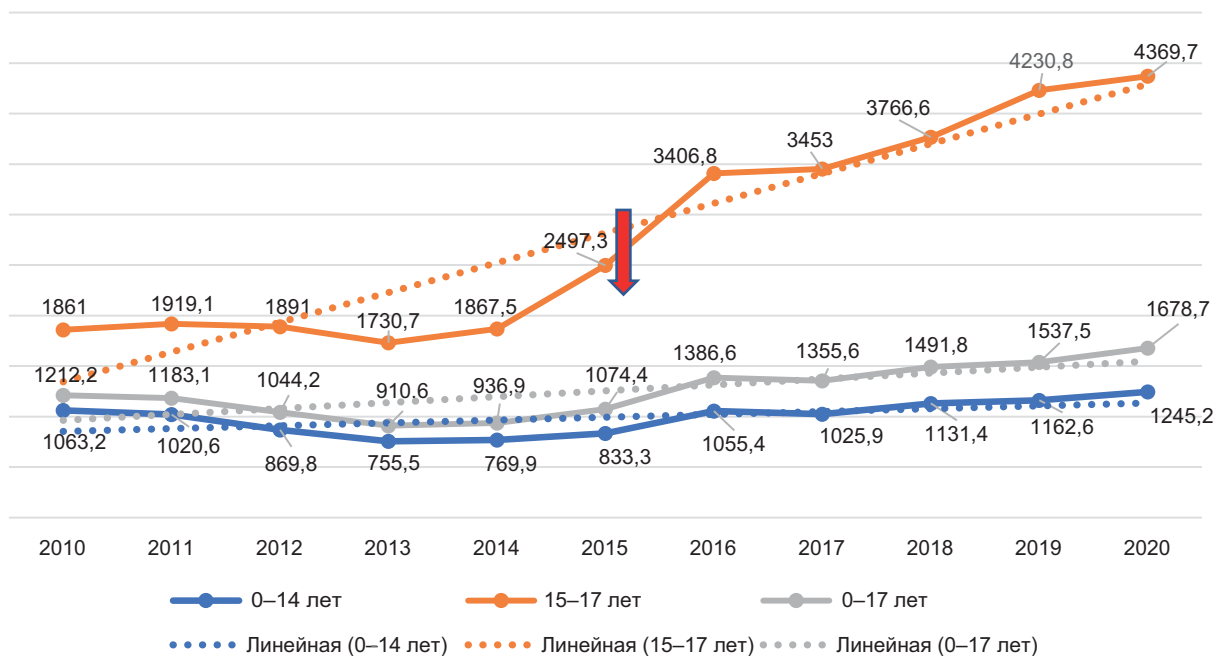


Рис. 5. Распространенность ожирения у детей и подростков в Республике Татарстан (на 100 000 населения соответствующего возраста)
Fig. 5. Prevalence of obesity in children and adolescents in the Republic of Tatarstan (per 100 000 population of the corresponding age)

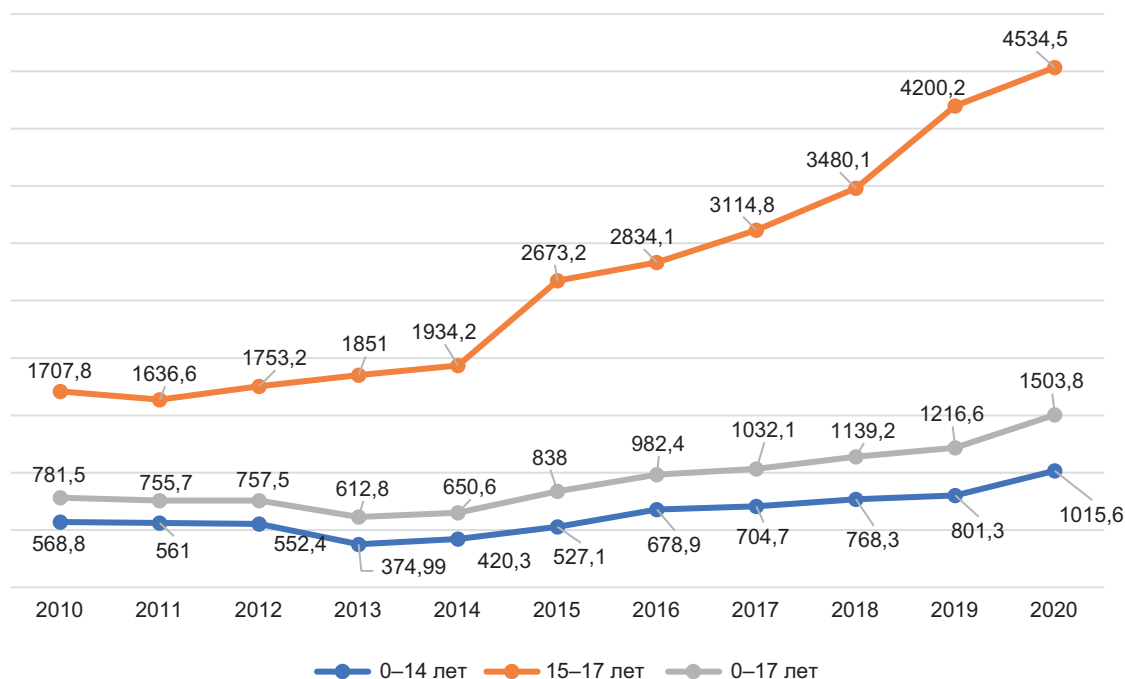


Рис. 6. Распространенность заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в Республике Татарстан (на 100 000 населения соответствующего возраста)
Fig. 6. Thyroid disease prevalence among children and adolescents in the Republic of Tatarstan (per 100 000 of the population of the corresponding age)

Таблица 1

Узловая патология щитовидной железы
(по обращаемости в отделение эндокринологии
ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ)

Table 1

Nodular abnormality of the thyroid gland
(according to admission to the Department
of Endocrinology, CRCH MH of the RT)

Год	Количество госпитализированных больных, чел.
2014	5
2015	10
2016	2
2017	13
2018	20
2019	39
2020	43

Структура тиреоидной патологии доступна к анализу с 2014 г. (рис. 7). Можно отметить снижение доли тиреотоксикоза и врожденного гипотиреоза в общем количестве заболеваний щитовидной железы у детей и подростков – состояний, наиболее значимых для качества жизни наших пациентов. Более половины всех случаев тиреопатий на протяжении всего изучаемого периода обусловлено увеличением размеров щитовидной железы – эндемическим и нетоксическим зобом. Изменение соотношения в пользу нетоксического зоба, на наш взгляд, не имеет большого значения, поскольку связано с отсутствием четких диагностических критериев, позволяющих дифференцировать данные нозологии, и, возможно, снижением актуальности результатов исследования 2001 г., доказывающего эндемичность нашего региона по зобу.

Нельзя не заметить, что отчетная форма № 12 не содержит информации о числе пациентов детского и подросткового возраста, наблюдающихся по поводу узловых образований щитовидной железы. Судя по представленному в данной форме коду системы МКБ-10 (E04), сведения о них могут быть включены в категорию «нетоксический зоб». Однако согласно отчетам о работе отделения эндокринологии ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ, количество пациентов, обращающихся для проведения пункционной биопсии тиреоидных узловых образований, в последние годы неуклонно растет (табл. 1). А имеющая достаточную доказательную базу информация о более высоком риске развития рака щитовидной железы у детей и подростков при наличии узлового образования и более агрессивном его течении по сравнению со взрослыми [13] требует отличной от «нетоксического зоба» схемы наблюдения за такими пациентами и, следовательно, отдельного учета. По нашему мнению, целесообразно рассмотреть вопрос о включении категории «узловой зоб у детей и подростков» в отчетную форму № 12.

Говоря о нарушении углеводного обмена в детском и подростковом возрасте, мы имеем в виду прежде всего сахарный диабет I типа. В Республике Татарстан в оцениваемый период пациенты с сахарным диабетом II типа составляли от 0,6 до 2,1% общего пула больных до 18 лет (2020 г. – 1,1%). На протяжении последних 10 лет отмечается значимый и достаточно равномерный рост распространенности сахарного диабета на территории Республики Татарстан, как и в случае предыдущих нозологий, наиболее заметный на подростковой популяции пациентов (рис. 8).

Динамика заболеваемости в случае эндокринопатий демонстрирует более сложную конфигурацию. 2015 г. дал некоторый рост заболеваемости, однако тенденция увеличения показателя в течение всего анализируемого периода сохраняется только в отношении пациентов 15–17 лет. А результат 2020 г. свидетельствует о существенном снижении заболеваемости в каждой из возрастных категорий пациентов (рис. 9).

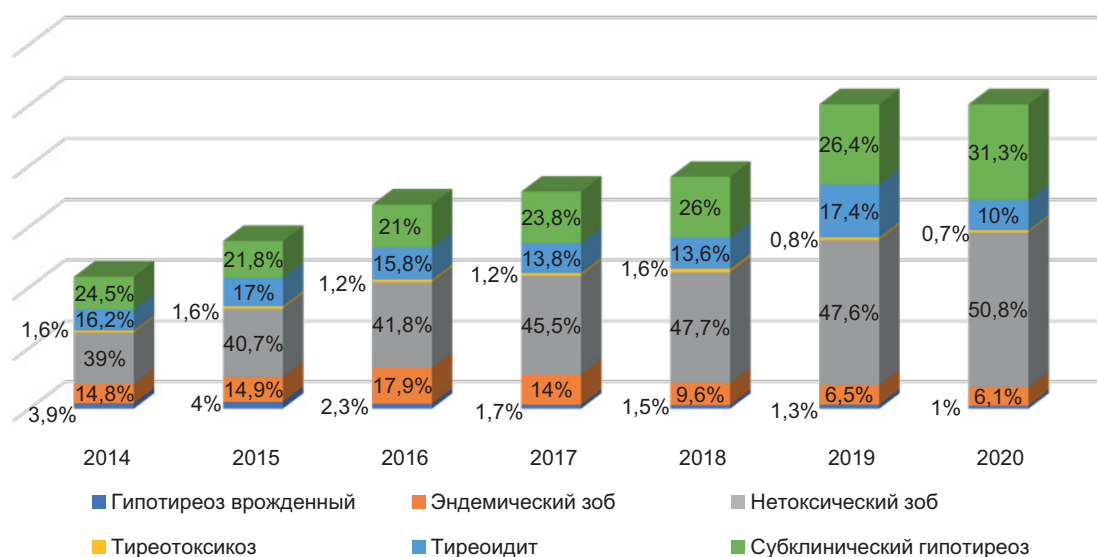


Рис. 7. Структура заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в Республике Татарстан
Fig. 7. The structure of thyroid diseases in children and adolescents in the Republic of Tatarstan

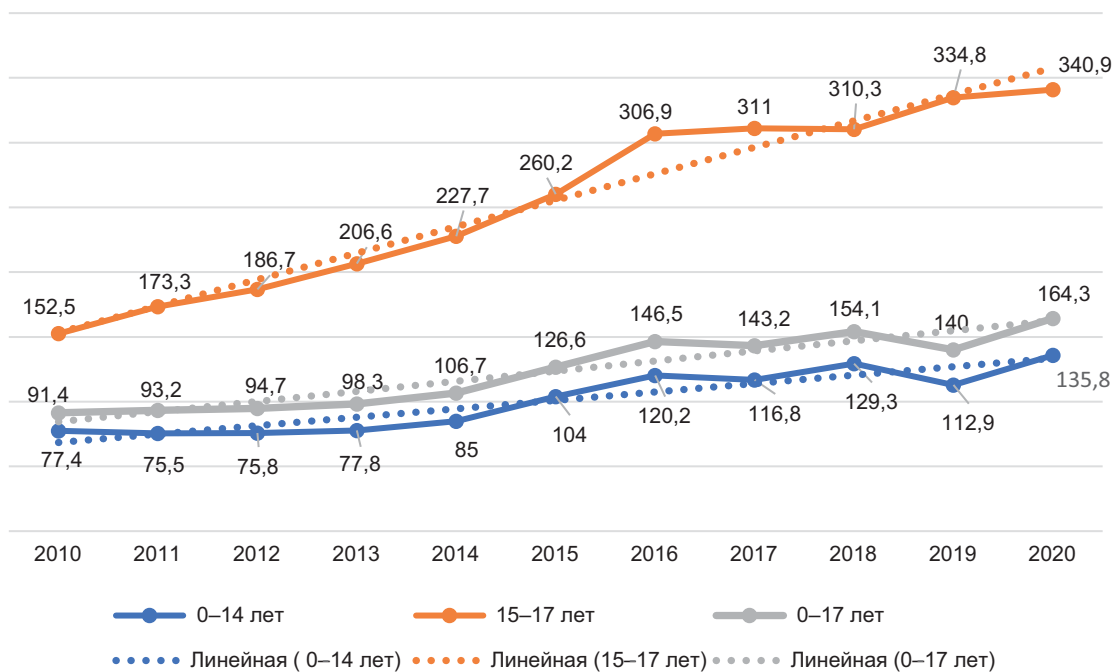


Рис. 8. Распространенность сахарного диабета у детей и подростков в Республике Татарстан (на 100 000 населения соответствующего возраста)
 Fig. 8. Prevalence of diabetes mellitus in children and adolescents in the Republic of Tatarstan (per 100 000 population of the corresponding age)

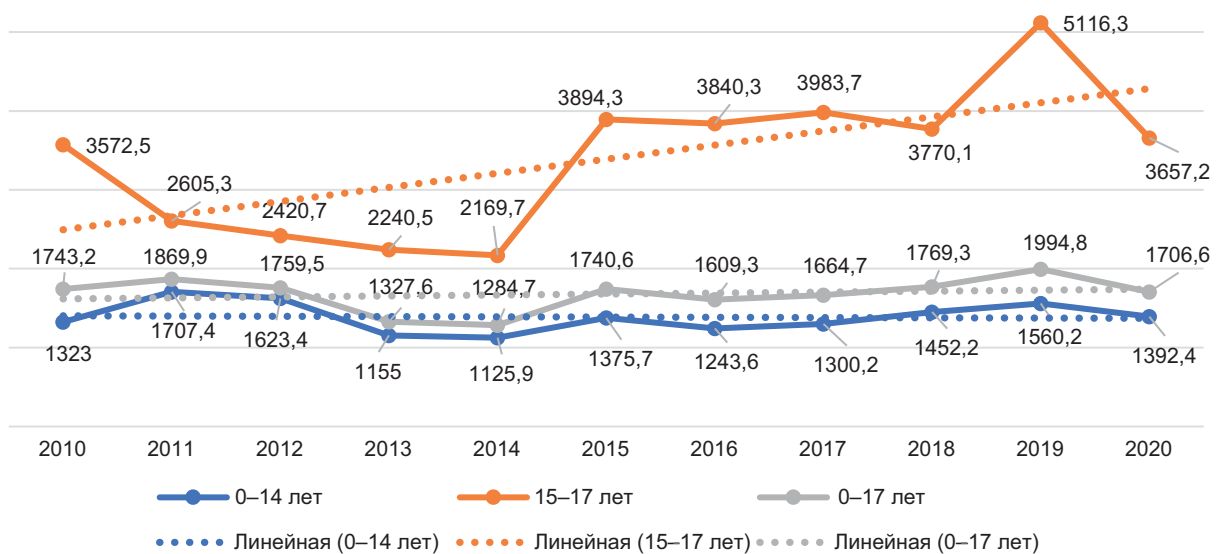


Рис. 9. Патология эндокринной системы у детей и подростков в Республике Татарстан (заболеваемость на 100 000 населения соответствующего возраста)
 Fig. 9. Endocrine disorders in children and adolescents in the Republic of Tatarstan (morbidity per 100 000 population of the corresponding age)

На фоне общей тенденции к увеличению заболеваемости ожирением и тиреопатиями также выделяются 2015 и 2020 гг. – отклонением от суммарного тренда вверх и вниз соответственно (рис. 10, 11).

Сахарный диабет тоже демонстрирует серьезную тенденцию к увеличению заболеваемости у детей и подростков на протяжении последних 10 лет, но, в отличие от предыдущих нозологий, эта тенденция поддерживается в том числе и данными 2020 г. (рис. 12).

Особенности манифестации сахарного диабета I типа, отсутствие методов профилактики заболевания, эффективность и безопасность которых была бы доказана, объясняют наиболее типичные обстоятельства выявления данной патологии – при активном обращении за медицинской помощью. Заболевания щитовидной железы и ожирение, не причиняя особенных беспокойств пациентам, часто диагностируются при профилактических осмотрах. При ожирении,

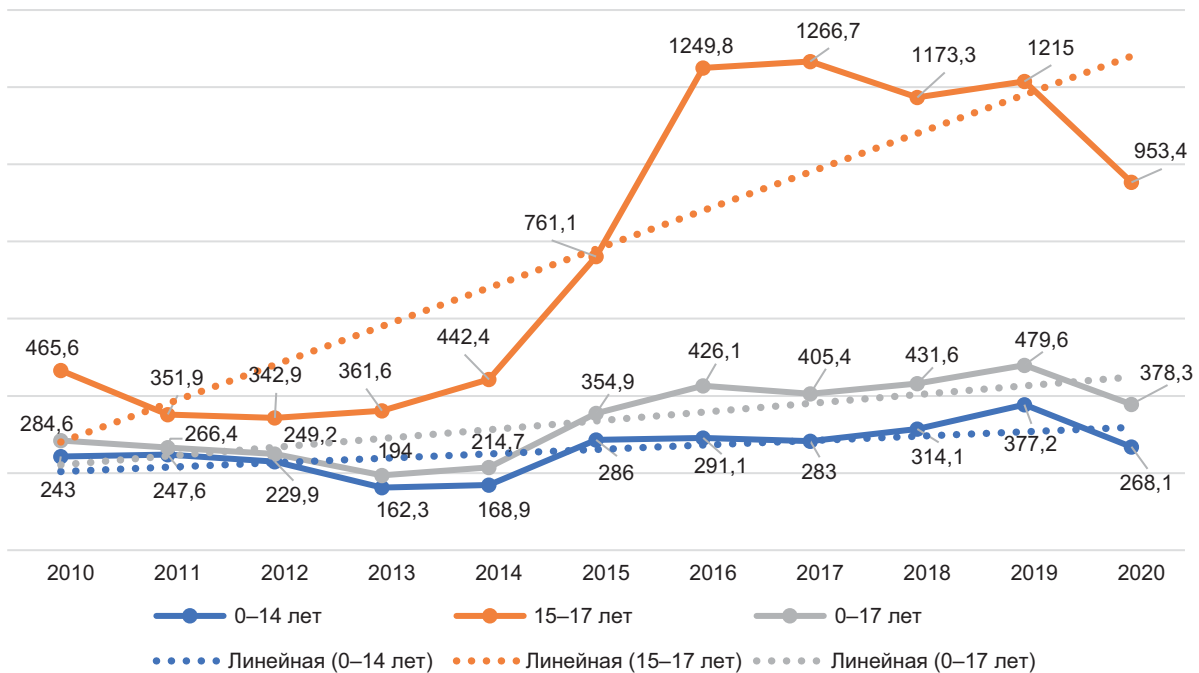


Рис. 10. Ожирение. Заболеваемость у детей и подростков в Республике Татарстан (на 100 000 населения соответствующего возраста)
 Fig. 10. Obesity. Morbidity in children and adolescents in the Republic of Tatarstan (per 100 000 of the population of the corresponding age)

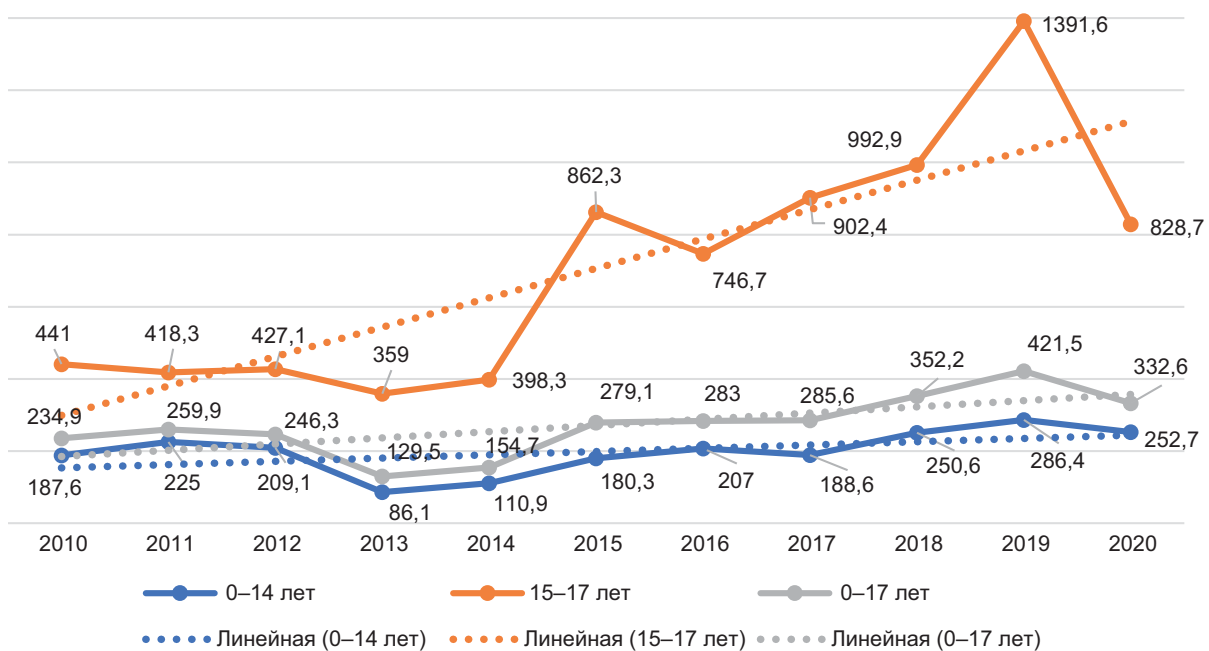


Рис. 11. Патология щитовидной железы. Заболеваемость у детей и подростков в Республике Татарстан (на 100 000 населения соответствующего возраста)
 Fig. 11. Thyroid diseases. Morbidity in children and adolescents in the Republic of Tatarstan (per 100 000 population of the corresponding age)

например, доля таких случаев в 2020 г. превысила 50% (рис. 13). Таким образом, для своевременного выявления тиреопатий и нарушения питания большое значение имеет организация процесса диспансеризации детского и подросткового населения.

Диспансеризация детей и подростков в Республике Татарстан на протяжении оцениваемого периода определялась следующими нормативными документами:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2012 № 1346н

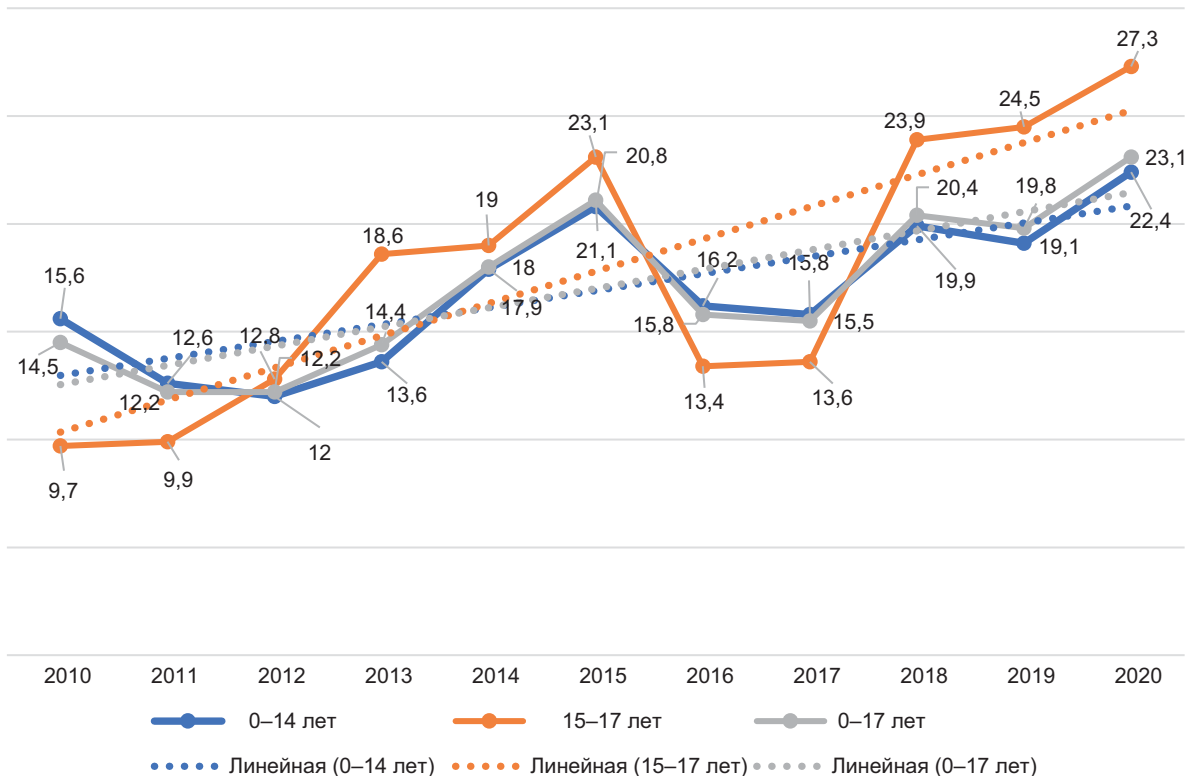


Рис. 12. Сахарный диабет у детей и подростков в Республике Татарстан (заболеваемость на 100 000 населения соответствующего возраста)
 Fig. 12. Diabetes mellitus in children and adolescents in the Republic of Tatarstan (incidence per 100 000 population of the corresponding age)

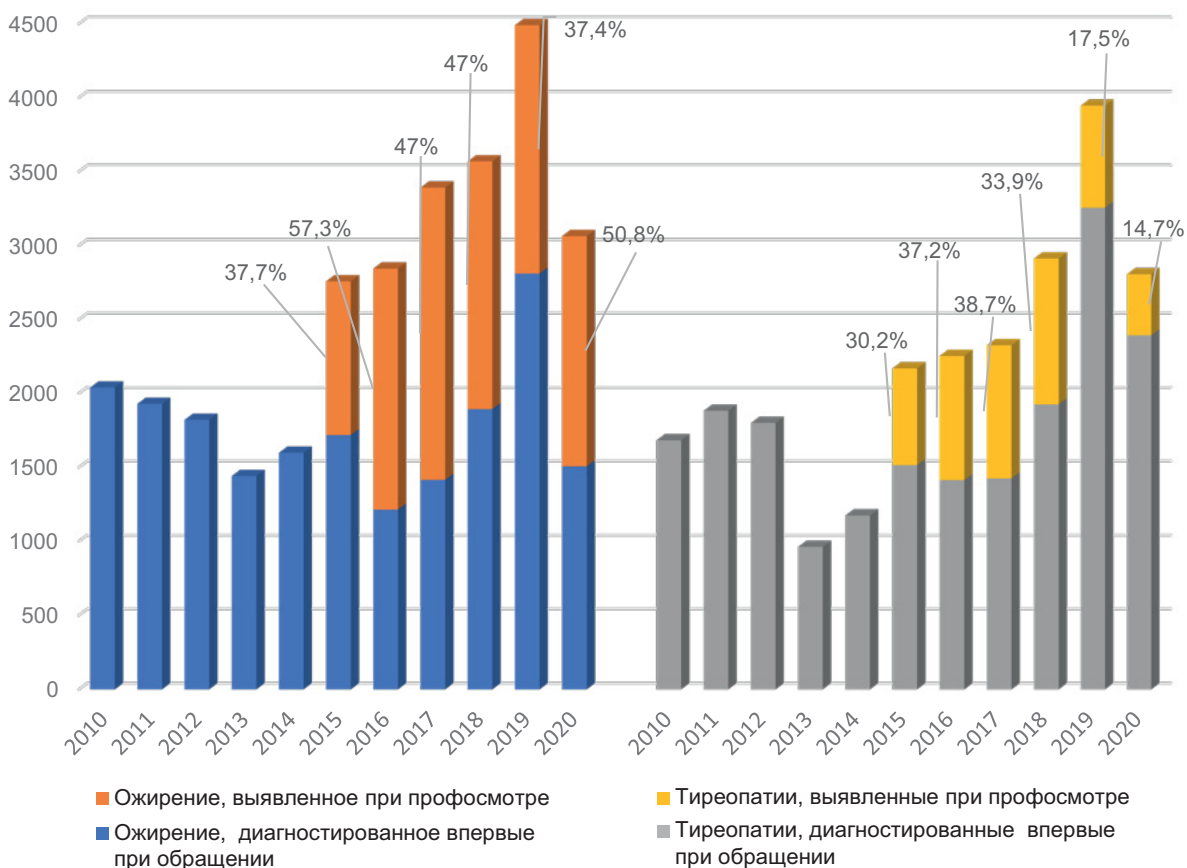


Рис. 13. Ожирение и заболевания щитовидной железы. Доля заболеваний, выявленных при профилактическом осмотре
 Fig. 13. Obesity and thyroid diseases. Proportion of diseases revealed during preventive examinations

«О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них».

2. Приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 30.01.2014 №102 «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них» (с изменениями от 18.04.2014 г. №695).

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

4. Приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 30.01.2018 № 155 «О порядке проведения профилактических осмотров несовершеннолетних».

Вероятно, именно внедрение в практику приказов 2013–2014 гг. и привело к существенному увеличению вновь выявленных случаев патологии эндокринной системы у детей и подростков в Республике Татарстан и, как следствие, значительному росту распространенности и заболеваемости как в целом эндокринопатий, так и патологии щитовидной железы и ожирения в частности.

Пандемия новой коронавирусной инфекции привела к вынужденным изменениям в использовании ресурсов здравоохранения, и заметное снижение заболеваемости в этот период подтверждает значимость организации процесса диспансеризации населения для выявления тиреопатий и нарушения питания, а значит, и для патологии эндокринной системы в общем.

Документы, регламентирующие диспансеризацию, предполагают осмотры ребенка детским эндокринологом в возрасте 10, 14, 15, 16 и 17 лет. То есть первые 10 лет жизни направление к специалисту возможно только при возникновении подозрения на эндокринопатию у врача другого профиля (педиатр, невролог, хирург и др.). Однако, по нашим данным, в этой возрастной категории находятся более 30% пациентов детского эндокринолога (см. рис. 3), в том числе и с заболеваниями, выявляемыми при профилактических осмотрах. Нельзя исключить, что отсутствие значимого роста заболеваемости у пациентов до 15 лет в течение анализируемого периода связано в том числе и с тем, что в программу профилактических осмотров детей до 10 лет не входит консультация детского эндокринолога. Кроме того, оценка эндокринного статуса, на наш взгляд, целесообразна до начала периода становления репродуктивной системы, т.е. с учетом физиологических сроков вступления в пубертат – до 8 лет у девочек и до 9 лет у мальчиков. Логично было бы внести в программу диспансеризации осмотр детского эндокринолога перед поступлением в образовательное учреждение (школу) – в возрасте 6 лет, что и было рекомендовано редакцией приказа Минздрава РФ от 19.11.2020 № 1235Н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

Дополнительным аргументом в пользу необходимости данных изменений дает изучение ситуации с гипопитуитаризмом (дефицит соматотропного гормона, гипофизарный нанизм) в Республике Татарстан. «Переломным моментом» для распространенности и заболеваемости гипофизарным нанизмом стал 2013 г., давший начало росту и другого показателя (рис. 14). Это, на наш взгляд, связано с внедрением в практику рекомендаций Постановления Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 № 404 «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и/или тканей» и приказа Министерства здравоохранения РФ от 15.02.2013 № 69н о мерах по его реализации.

Однако, несмотря на существенное улучшение выявления данной патологии, возраст верификации диагноза на протяжении последних 10 лет практически неизменен (табл. 2). А возраст старта терапии определяет не только конечный рост заболеваемости пациента, но и выраженность последствий дефицита метаболических эффектов соматотропного гормона, значимых как для качества, так и для продолжительности жизни пациентов [14]. Возможно, что изменение программы диспансеризации (осмотр детского эндокринолога в возрасте 6 лет с адекватной оценкой параметров физического развития ребенка) позволит существенно снизить возраст постановки диагноза.

Таблица 2

Возраст верификации диагноза «гипопитуитаризм» у детей и подростков в Республике Татарстан

Table 2

Age of verification of Hypopituitarism diagnosis in children and adolescents in the Republic of Tatarstan

Год	Возраст верификации диагноза, Me (25 п/ц; 75 п/ц), лет
2010	9,5 (9; 12)
2011	7,5 (6,5; 8,5)
2012	10 (9; 12)
2013	7 (4; 9)
2014	13 (11; 13)
2015	7 (6,5; 10,5)
2016	10 (4,25; 13,75)
2017	8,5 (6,25; 10,5)
2018	10,5 (8,5; 14)
2019	8,5 (6; 12,5)
2020	10 (7; 12,5)

Выводы:

1. С 2010 по 2020 г. в Республике Татарстан отмечается рост распространенности заболеваний эндокринной системы у детей и подростков, особенно значимый для подростковой популяции пациентов.

2. С 2010 по 2020 г. в Республике Татарстан отмечается увеличение заболеваемости эндокринопатиями среди пациентов в возрасте от 15 до 17 лет.

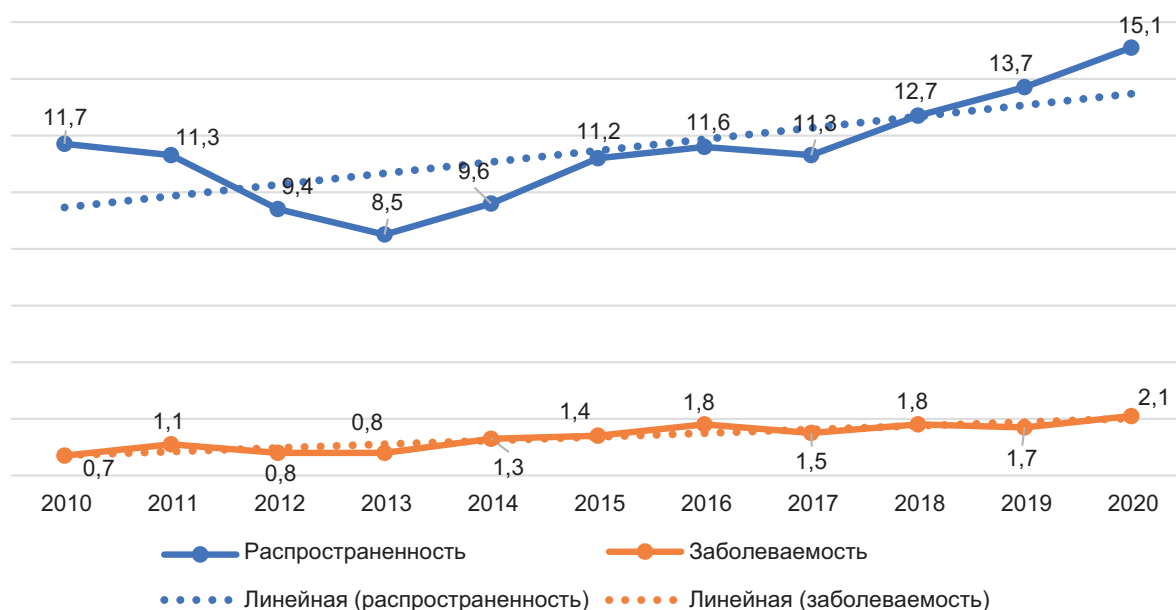


Рис. 14. Гипопитуитаризм. Распространенность и заболеваемость в Республике Татарстан (на 100 000 населения соответствующего возраста)

Fig. 14. Hypopituitarism. Prevalence and morbidity in the Republic of Tatarstan (per 100 000 population of the corresponding age)

3. С 2010 по 2020 г. в Республике Татарстан у детей и подростков отмечается повышение распространенности и заболеваемости сахарным диабетом, ожирением и заболеваниями щитовидной железы.

4. Для своевременного выявления заболеваний эндокринной системы у детей и подростков большое значение имеет разработка и внедрение программ профилактических осмотров (диспансеризации) населения.

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

1. Руководство по детскому питанию и физической активности для родителей и людей, работающих с детьми 6–10 лет. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2020. – 129 с.
2. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Factsheet. Highlights 2015–2017. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. – 2018. – URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/372426/WH14_COSI_factsheets_v2.pdf
3. Obesity Treatment Among Adolescents: A Review of Current Evidence and Future Directions / M.I. Cardel, M.A. Atkinson, E.M. Taveras [et al.] // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 174 (6). – P. 609–617.
4. Гигиеническая оценка распространенности избыточной массы тела и ожирения у младших школьников г. Смоленска / Е.А. Цукарева, А.В. Авчинников,

И.Л. Алимова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – № 2 (17). – С. 41–46.

5. Зыятдинов, К.Ш. Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 1997–2001 годы): учебно-методическое пособие / К.Ш. Зыятдинов, А.А. Гильманов, А.Н. Глушаков. – Казань, 2002. – 264 с.
6. Зыятдинов, К.Ш. Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2001–2004 годы): учебно-методическое пособие / К.Ш. Зыятдинов, А.А. Гильманов, А.Н. Глушаков. – Казань, 2006. – 276 с.
7. Фаррахов, А.З. Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2004–2008 годы): учебно-методическое пособие / А.З. Фаррахов, А.А. Гильманов, В.Г. Шерпутовский. – Казань, 2009. – 261 с.
8. Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2008–2012 годы): учебно-методическое пособие / А.З. Фаррахов, А.А. Гильманов, В.Г. Шерпутовский, Н.И. Молокович. – Казань, 2013. – 264 с.
9. Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2012–2016 годы): учебно-методическое пособие / А.Ю. Вафин, Р.Р. Гарипов, Е.И. Шишмарева, Н.И. Молокович. – Казань, 2017. – 264 с.
10. Садыков, М.Н. Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2015–2019 годы): учебно-методическое пособие / М.Н. Садыков, А.Р. Гайнутдинов, Г.Р. Хуснуллина. – Казань, 2020. – 267 с.
11. Российская государственная статистика и вызовы XXI века: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 200-летию образования Российской статистической службы (Москва, 23–24 июня 2011 г.) / Федер. служба гос. статистики. – Москва, 2011. – 283 с.
12. Результаты мониторинга йододефицитных заболеваний в Российской Федерации (2000–2005 гг.)

/ И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Н.М. Платонова [и др.] // Руководство для врачей. – Москва, 2005. – 124 с.

13. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 47 с. – URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/differencirovannyj_rak_shchitovidnoy_zhelezy.pdf
14. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков / Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева, В.А. Петеркова [и др.] // Российский национальный консенсус. Проблемы эндокринологии. – 2018. – № 64 (6). – С. 402–411.

REFERENCES

1. Rukovodstvo po detskomu pitaniyu i fizicheskoj aktivnosti dlja roditel'ej i ljudej, rabotajushih s det'mi 6-10 let [A guide to baby nutrition and physical activity for parents and people working with children 6-10 years old]. Kopenhagen: Evropejskoe regional'noe bjuro VOZ [Copenhagen: WHO Regional Office for Europe]. 2020; 129 p.
2. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI); Factsheet; Highlights 2015–2017. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2018. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/372426/WH14_COSI_factsheets_v2.pdf
3. Cardel MI, Atkinson MA, Taveras EM, Holm JC, Kelly AS. Obesity Treatment Among Adolescents: A Review of Current Evidence and Future Directions. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (6): 609-617.
4. Cukareva EA, Avchinnikov AV, Alimova, IL, Nesterov EG, Stunzhas OS, Demina EG. Gigienicheskaja ocenka rasprostranennosti izbytochnoj massy tela i ozhireniya u mladshih shkol'nikov g. Smolenska [Hygienic assessment of the prevalence of overweight and obesity among younger schoolchildren in Smolensk]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* [Bulletin of the Smolensk State Medical Academy]. 2018; 2 (17): 41-46.
5. Zyjatdinov KSh, Gil'manov AA, Glushakov AN. Statistika zdorov'ja naselenija i zdavoohranenija (po materialam Respubliki Tatarstan za 1997-2001 gody): uchebno-metodicheskoe posobie [Population health and health care statistics (based on materials of the Republic of Tatarstan for 1997-2001: training manual)]. Kazan' [Kazan]. 2002; 264 p.
6. Zyjatdinov KSh, Gil'manov AA, Glushakov AN. Statistika zdorov'ja naselenija i zdavoohranenija (po materialam Respubliki Tatarstan za 2001-2004 gody): uchebno-metodicheskoe posobie [Population health and health care statistics (based on materials of the Republic of Tatarstan for 2001-2004: training manual)]. Kazan' [Kazan]. 2006; 276 p.
7. Farrahov AZ, Gil'manov AA, Sherputovskij VG. Statistika zdorov'ja naselenija i zdavoohranenija (po materialam Respubliki Tatarstan za 2004-2008 gody): uchebno-metodicheskoe posobie [Population health and health care statistics (based on materials of the Republic of Tatarstan for 2004-2008: training manual)]. Kazan' [Kazan]. 2009; 261 p.
8. Farrahov AZ, Gil'manov AA, Sherputovskij VG, Molokovich NI. Statistika zdorov'ja naselenija i zdavoohranenija (po materialam Respubliki Tatarstan za 2008-2012 gody): uchebno-metodicheskoe posobie [Population health and health care statistics (based on materials of the Republic of Tatarstan for 2008-2012: training manual)]. Kazan' [Kazan]. 2013; 264 p.
9. Vafin AJu, Garipov RR, Shishmareva EI, Molokovich NI. Statistika zdorov'ja naselenija i zdavoohranenija (po materialam Respubliki Tatarstan za 2012-2016 gody): uchebno-metodicheskoe posobie [Population health and health care statistics (based on materials of the Republic of Tatarstan for 2012-2016: training manual)]. Kazan' [Kazan]. 2017; 264 p.
10. Sadykov MN, Gajnutdinov AR, Husnullina GR. Statistika zdorov'ja naselenija i zdavoohranenija (po materialam Respubliki Tatarstan za 2015-2019 goda): uchebno-metodicheskoe posobie [Population health and health care statistics (based on materials of the Republic of Tatarstan for 2015-2019: training manual)]. Kazan' [Kazan]. 2020; 267 p.
11. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki [Federal State Statistics Service]. Rossiyskaya gosudarstvennaya statistika i vyzovy XXI veka: materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoj 200-letiyu obrazovaniya rossiyskoy statisticheskoy sluzhby (Moskva, 23-24 iyunya 2011 goda) [Russian state statistics and the challenges of the XXI century: materials of the international scientific-practical conference devoted to the 200th anniversary of the Russian statistical service (Moscow, June 23-24, 2011)]. Moskva [Moscow]. 2011; 283 p.
12. Dedov II, Mel'nichenko GA, Platonova NM, Troshina EA, Abdulhabirova FM. Rezul'taty monitoringa jododeficitnyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii (2000 –2005 gg); rukovodstvo dlja vrachej [Results of monitoring of iodine deficiency diseases in the Russian Federation (2000-2005); A guide for doctors]. Moskva [Moscow]. 2005; 124 p.
13. Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii [The Ministry of Health of the Russian Federation]. Differencirovannyj rak shhitovidnoj zhelezy; Klinicheskie rekomendacii [Differentiated thyroid cancer; Clinical Recommendations]. Moskva [Moscow]. 2020; 47 p. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/differencirovannyj_rak_shchitovidnoy_zhelezy.pdf
14. Nagaeva EV, Shirjaeva TJu, Peterkova VA. Diagnostika i lechenie gipopituizarizma u detej i podrostkov [Diagnosis and treatment of hypopituitarism in children and adolescents]. Rossijskij nacional'nyj konsensus: Problemy Jendokrinologii [Russian National Consensus: Problems of Endocrinology]. 2018; 64 (6): 402-411.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: МУЛЬТИСИСТЕМНЫЕ «ДЕФИЦИТЫ»

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8(843)291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

ДАВЛЕТШИНА ЭЛЬЗА ИЛЬШАТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6195-3428; студентка VI курса лечебного факультета

кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-996-952-51-22, e-mail: elz.ok@mail.ru

ВАСИЛЬЕВА АННА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8825-1554; студентка VI курса лечебного факультета

кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-999-156-65-34,

e-mail: vasilievaag98@gmail.com

ФАТЫХОВ РЕНАТ ГАБДУЛЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; начальник Клинического госпиталя ФКУЗ МСЧ МВД России по РТ, Россия, 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, тел. +7(843)291-26-84,

e-mail: fatyhov.renat2011@yandex.ru

Реферат. Введение. Все более актуальной проблемой для населения и его системы здравоохранения является развитие новых симптомов, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, и их сохранение в течение длительного периода. Несмотря на то что изменения в структуре органов дыхания являются наиболее распространенными, внелегочные проявления также многочисленны. **Цель исследования** – обзор актуальной информации об эпидемиологии, клинических особенностях и возможных патогенетических механизмах развития долгосрочных последствий коронавирусной инфекции. **Материал и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных изучению постковидного синдрома. **Результаты и их обсуждение.** Усталость, бессонница, тревога и депрессия, когнитивные нарушения, anosmia и дисгевзия являются наиболее распространенными симптомами, наблюдаемыми после перенесенного COVID-19. **Выводы.** Широкий спектр симптомов, которые могут возникнуть у пациентов с постковидным синдромом, в настоящее время является серьезной проблемой для здоровья во всем мире. Правильная клиническая оценка поможет определить этиологию и выстроить план лечения. Более длительные исследования, направленные на выявление последствий COVID-19, возможных факторов риска их развития, подробное изучение патогенетических механизмов SARS-CoV-2, а также разработка методов лечения и реабилитации для улучшения психического и физического здоровья выживших пациентов являются актуальными элементами изучения в обозримом будущем.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, инфекция SARS-CoV-2, долгосрочные проявления COVID-19.

Для ссылки: Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н.Б. Амиров, Э.И. Давлетшина, А.Г. Васильева, Р.Г. Фатыхов // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.94-104.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.

POSTCOVID SYNDROME: MULTISYSTEM «DEFICITS»

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; D. Med. Sci., professor of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(843)291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

DAVLETSHINA ELZA I., ORCID ID: 0000-0001-6195-3428; 6th year student of Faculty of general medicine of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-996-952-51-22, e-mail: elz.ok@mail.ru

VASILIEVA ANNA G., ORCID ID: 0000-0002-8825-1554; 6th year student of Faculty of general medicine of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-999-156-65-34, e-mail: vasilievaag98@gmail.com

FATYKHOV RENAT G., ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; the Head of the Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420000, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, tel. +7(843)291-26-84, e-mail: fatyhov.renat2011@yandex.ru

Abstract. Background. The emergence of new symptoms associated with SARS-CoV-2 infection and their persistence over a long period of time is an increasing problem for the population and its health care system. Although respiratory changes are the most common, extrapulmonary manifestations are also numerous. **Aim.** The aim of the study was to review current information on the epidemiology, clinical features, and possible pathogenetic mechanisms of the development of long-term effects of coronavirus infection. **Material and methods.** The aim of the study was to review current information on the epidemiology, clinical features, and possible pathogenetic mechanisms of the development of long-term effects of coronavirus infection. **Results and discussion.** Fatigue, insomnia, anxiety and depression, cognitive impairment, anosmia and dysgeusia are the most common symptoms seen after COVID-19. **Conclusion.** The wide range of symptoms that can occur in patients with post covid syndrome is now a major health concern worldwide. A

proper clinical evaluation will help determine the etiology and build a treatment plan. Longer studies aimed at identifying the effects of COVID-19, possible risk factors for their development, a detailed study of the pathogenetic mechanisms of SARS-CoV-2, and the development of treatment and rehabilitation methods to improve the mental and physical health of surviving patients are relevant elements of study for the foreseeable future.

Key words: COVID-19, post-covid syndrome, SARS-CoV-2 infection, long-term manifestations of COVID-19.

For reference: Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Postcovid syndrome: multisystem «deficits». The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 94-104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.

Введение. 31 декабря 2019 г. ВОЗ впервые была проинформирована о вспышке «вирусной пневмонии неизвестной этиологии» в г. Ухань провинции Хубэй Китайской Народной Республики, 30 января 2020 г. вспышка инфекции, вызванной новой коронавирусной инфекцией, была признана чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 12 марта 2020 г. была объявлена пандемия [1]. Несмотря на то что с тех пор прошло уже больше полутора лет, число инфицированных неуклонно растет с каждым днем. По состоянию на 10 ноября 2021 г. согласно данным информационной панели Университета Джона Хопкинса во всем мире зарегистрировано 251 054 359 случаев заболевания, 5 068 233 случаев смерти [2]. Изначально предполагалось, что COVID-19 является остротечущей инфекцией с полным разрешением форм легкой и средней степеней тяжести в течение 2–3 нед. Однако со временем появляется все больше данных о том, что клинические проявления могут сохраняться более 6 мес [3]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 30 октября 2020 г. впервые предложил следующие формы COVID-19:

1) острый COVID-19 – жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 нед;

2) продолжающийся симптоматический COVID-19 – жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью от 4 до 12 нед;

3) постковидный синдром – жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19 и продолжают более 12 нед и не объясняются альтернативным диагнозом [4].

В сентябре 2020 г. в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра был внесен отдельный код для описания постковидного синдрома: «U09.9 – состояние после COVID-19» [5].

Цель исследования – обзор актуальной информации об эпидемиологии, клинических особенностях и возможных патогенетических механизмах развития долгосрочных последствий коронавирусной инфекции.

Материал и методы. Мы использовали литературу, найденную в базе данных PubMed, Web of Science по ключевым словам: COVID-19, SARS-CoV-2, postacute COVID-19 syndrome и long COVID-19. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. Был проведен отбор наиболее информативных и актуальных статей. Глубина поиска не ограничивалась, поскольку абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 2 года.

Результаты и их обсуждение. SARS-CoV-2 и его основные патогенетические механизмы.

SARS-CoV-2 – это одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к роду *Betacoronavirus*. SARS-CoV-2 на 79% идентичен последовательности генома SARS-CoV, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром, и на 50% MERS-CoV, вызывающего ближневосточный респираторный синдром [6]. Передача SARS-CoV-2 осуществляется аэрогенным и контактным механизмами. Кроме того, обсуждается возможность фекально-орального механизма и трансплацентарной передачи вируса на поздних сроках беременности. SARS-CoV-2 содержит четыре структурных белка (S, E, M и N) и шестнадцать неструктурных белков (nsp1-16). Проникновение коронавируса в клетки организма человека опосредуется спайковым гликопротеином (S-белок), который состоит из двух функциональных субъединиц: S1 и S2. Субъединица S1 состоит из N-концевого домена (NTD) и рецептор-связывающего домена (RBD), осуществляющие распознавание рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на клетках хозяина. Функция субъединицы S1 заключается в связывании с рецептором клетки-хозяина, а функция субъединицы S2 – в слиянии мембран вируса и клетки-хозяина [7]. Однако, чтобы активировать белки, которые имеют решающее значение для слияния мембран вируса и клетки, экспрессирующей АПФ2, необходимо расщепление S-белка клеточными протеазами – фурином и трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2) [8]. В организме человека рецептор АПФ2 экспрессируется в эпителии дыхательных путей, клетках почек, тонкой кишке, паренхиме легких, эндотелии сосудов и широко распространен по всей ЦНС, что обуславливает потенциал полиорганного повреждения [9]. Ключевые механизмы, которые могут играть роль в патофизиологии полиорганного повреждения SARS-CoV-2, включают прямую вирусную токсичность, повреждение эндотелиальных клеток и тромбозопаление, нарушение регуляции иммунного ответа и нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [10].

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И ИХ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

При оценке состояния пациентов в среднем через 60 дней после появления первого симптома COVID-19 только 12,6% не предъявляли жалоб, в то время как у 32% было 1–2 симптома, у 55% было 3 или более симптомов. Ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1% пациентов [11].

К наиболее частым симптомам, наблюдающимся в течение 6 мес после перенесенной инфекции COVID-19, относились: усталость (63%), бессонница (26%), тревога и депрессия (23%), выпадение волос (22%), реже встречались anosmia (11%), боль в сус-

тавах (9%), сердцебиение (9%), снижение аппетита (8%), расстройство вкуса (7%), головокружение (6%), диарея и рвота (5%), боль или стеснение в груди (5%), боль в горле (4%), кожные высыпания (3%), головная боль (2%), миалгия (2%) [12].

Изменения в структуре органов дыхания.

Альвеолярные клетки II типа (АТII) легких являются основной мишенью SARS-CoV-2, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения (преобладающий тип поражения легких у пациентов с COVID-19 [13]), повреждения микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови. Термин «вирусная (интерстициальная) пневмония» по сути своей отражает именно развитие диффузного альвеолярного повреждения. В свою очередь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС).

Разрушению эндотелиально-эпителиального барьера с инвазией нейтрофилов, экстравазацией богатого белком экссудата в альвеолярное пространство способствуют вирусозависимые (инвазия SARS-CoV-2 в альвеолярные эпителиальные и эндотелиальные клетки) и независимые от вирусов (иммунологическое повреждение) механизмы. В систематическом анализе образцов легочной ткани 38 пациентов, умерших от COVID-19 в двух больницах на севере Италии, во всех случаях наблюдались признаки экссудативной и пролиферативной фаз диффузного альвеолярного повреждения [13].

В острой стадии COVID-19 в альвеолах происходит образование гиалиновых мембран, предшествующее интерстициальному расширению и отеку, затем следует разрастание фибробластов на стадии организации. ОРДС при инфекции SARS-CoV-2 вызывает типичные для ОРДС диффузные альвеолярные повреждения [14].

Метаанализ 31-й статьи и 46 959 пациентов показал, что частота острого респираторного дистресс-синдрома составила 28,8%, двусторонняя пневмония – 75,7%, поражение легких по типу «матового стекла» – 69,9% как основные результаты визуализации [15].

В серии случаев с участием 138 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, все показали двустороннее поражение легких при КТ грудной клетки [16].

В проспективной когорте из 114 пациентов у 62% пациентов наблюдались остаточные изменения по данным КТ спустя 6 мес. Это включало 35% всей когорты с «фиброзоподобными» признаками [наличие паренхиматозных полос, нерегулярных границ раздела (бронховаскулярные, плевральные или средостенные), тракционные бронхоэктазы, соты]. У остальных пациентов с остаточными изменениями наблюдалось «матовое стекло» и утолщение интерстициальной ткани. У 26% пациентов снизился уровень газообмена [17].

Имеются данные о разности показателей у пациентов после COVID-19 легкой/умеренной степени и у лиц с тяжелым/критическим COVID-19. Последние в наблюдении спустя 4 мес после перенесенной инфекции имели более низкие объемы легких, сниженные показатели диффузионной способности,

физической работоспособности и оксигенации. Снижение диффузионной способности является наиболее частым физиологическим нарушением при постостром COVID-19, при этом значительное снижение напрямую связано с тяжестью острого заболевания. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и показатели диффузионной способности были значительно ниже у пациентов после тяжелого/критического COVID-19 по сравнению с пациентами после легкого/умеренного заболевания. Кроме того, у пациентов с легким/средним течением COVID-19 соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ было ниже, чем у пациентов с тяжелым/критическим заболеванием. Пациенты с тяжелым/критическим заболеванием имели ослабленное и значительно более низкое значение показателей диффузионной способности по сравнению с пациентами с легким/умеренным заболеванием. Сила дыхательных мышц в обеих группах не различалась [20].

По состоянию на 30 сентября 2020 г. в ретроспективном когортном исследовании из 47 780 человек, госпитализированных с COVID-19, 29,4% были повторно госпитализированы, а 12,3% умерли после выписки. Эти события произошли с частотой 766 повторных госпитализаций и 320 смертей на 1000 человеко-лет. Заболевание органов дыхания было диагностировано у 14 140 (29,6%) человек после выписки, причем 6085 из них были впервые диагностированы; полученные показатели в 770 и 539 на 1000 человеко-лет соответственно были в 6,0 и 27,3 раза выше, чем в контрольной группе [11].

Сообщается о возобновлении симптомов одышки даже спустя несколько недель после выписки, в противном случае одышка носила усиленный характер по сравнению с заболеванием до COVID-19. Умеренная или сильная одышка чаще отмечалась женщинами, чем мужчинами в группе интенсивной терапии (53,8% по сравнению с 21,1%), в то время как среди пациентов отделения пропорции существенно не отличались (24,2 и 20,0%). Среди всех пациентов, этническая принадлежность которых была известна, 8 (42,1%) из 19 участников из числа чернокожих азиатов и этнических меньшинств сообщили об умеренной или тяжелой одышке по сравнению с 18 (25,0%) из 72 белых пациентов [19].

Среди всех тех, для кого был известен ИМТ, 9 (37,5%) из 24 людей с ожирением имели умеренную или тяжелую одышку по сравнению с 17 (27,0%) из 63 людей с ИМТ менее 30. Из пациентов ОИТ в возрасте 60 лет и старше 92,3% сообщили о некоторой степени обострения одышки по сравнению с 47,4% пациентов в возрасте до 60 лет, тогда как в группе пациентов отделения доля пациентов, сообщивших об одышке, была приблизительно одинаковой в разных возрастных группах, самая сильная одышка была в группе пациентов в возрасте от 50 до 59 лет (58,3%). 1/5 участников в каждой группе имела некоторую степень ранее существовавшей одышки до развития болезни COVID-19 [19]. Из тех, кто сообщил об одышке после COVID-19, 60% пациентов отделения и 66% пациентов палаты ин-

тенсивной терапии имели ранее существовавшие респираторные заболевания [19].

Неврологические последствия. Наиболее частыми неврологическими симптомами, наблюдаемыми после перенесенного COVID-19, были неспецифические когнитивные жалобы, называемые пациентами «мозговым туманом» (81%), а также головная боль (68%), онемение/покалывание (60%), дисгевзия (59%), anosmia (55%), миалгия (55%), головокружение (47%), боль (43%), помутнение зрения (30%), шум в ушах (29%) [20].

«Мозговой туман» – термин, используемый для описания совокупности нарушений когнитивных функций, таких как спутанность сознания, кратковременная потеря памяти, трудность с концентрацией внимания. Считается, что подобные когнитивные нарушения возникают вследствие повреждения нейронов головного мозга, обусловленного гипоксией и митохондриальной дисфункцией [21].

Также наиболее частым симптомом, сохраняющимся после перенесенного COVID-19, является хроническая усталость. Около 52,3% в среднем через 10 нед после начальных симптомов COVID-19 предъявляли жалобы на патологическую утомляемость, которая оценивалась по шкале утомляемости Чалдера (CFQ-11). При этом она не была связана с начальной тяжестью заболевания [22].

Механизмы развития поствирусной усталости изучаются уже на протяжении двух десятилетий. Синдром хронической усталости, также называемый миалгическим энцефаломиелитом, ранее был описан у множества вирусов: вируса гриппа, Эпштейна–Барр, парвовируса, вируса Западного Нила, энтеровирусов, SARS и др. Предполагается несколько потенциальных факторов, которые могут играть определенную роль в патофизиологии расстройства, включая персистенцию вирусной инфекции, нарушение иммунной регуляции, дисфункцию митохондрий, дисбаланс вегетативной нервной системы и изменения нейроэндокринной функции и функции мозга [23].

Существует несколько возможных механизмов воздействия вируса SARS-CoV-2 на ЦНС. В настоящий момент имеются данные как о прямом вирусном повреждении нейронов и глиальных клеток, так и о неврологических проявлениях, вызванных системным ответом на вирусную инфекцию. Вирусы могут проникать в ЦНС двумя различными путями: гемато-генным, пересекая гематоэнцефалический барьер, и ретроградным аксональным транспортом по моторным и сенсорным нейронам. Также описывается механизм «троянского коня», при котором вирус проникает в мозг через циркулирующие лимфоциты. Поражение ЦНС, вызванное системным ответом на SARS-CoV-2, может быть объяснено развитием гипоксии на фоне дыхательной недостаточности, а также развитием синдрома системной воспалительной реакции [24].

Психиатрические последствия. Пациенты, перенесшие COVID-19, испытывают целый ряд психиатрических симптомов.

В когорте из 402 выживших после COVID-19 в Италии через 1 мес после начала заболевания 56%

пациентов имели психические расстройства. Было обнаружено, что женщины и пациенты с уже имеющимися психиатрическими диагнозами чаще имели психопатологические последствия. Амбулаторные пациенты чаще были подвержены повышенному беспокойству и нарушениям сна, в то время как у пациентов, получавших стационарное лечение, чаще выявлялось ПТСР, депрессия и тревожные расстройства [25].

Анализ данных 62 354 выживших после COVID-19, проведенные в США, показал, что частота психического заболевания в период от 14 до 90 дней после установки диагноза COVID-19 составляет 18,1%. При этом впервые зарегистрированное психическое заболевание наблюдалось у 5,8% [26].

По результатам систематического обзора 57 исследований, в которых приняли участие более 250 000 выживших после COVID-19, генерализованные тревожные расстройства зарегистрированы у 29,6%, бессонница – у 27%, депрессия – у 20,4%, посттравматическое стрессовое расстройство – у 13,3% [27].

Психиатрические последствия SARS-CoV-2 могут быть вызваны как иммунной реакцией на сам вирус, так и психологическими стрессорами, такими как социальная изоляция, сам факт появления потенциально смертельного заболевания, опасения по поводу заражения других. Иммунный ответ на коронавирусы индуцирует местную и системную продукцию цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления. У пациентов с COVID-19 наблюдаются высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ , CXCL10 и CCL2, что указывает на активацию функции клеток Т-хелперов 1, а также повышенные уровни цитокинов, секретлируемых клетками Т-хелперов 2: IL-4 и IL-10. Нарушение регуляции цитокинов (особенно ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ , ФНО- α и ТФР- β), как известно, могут быть факторами развития психических расстройств. Нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера, инвазия периферических иммунных клеток в ЦНС, нарушение нейротрансмиссии, дисфункция гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы, активация микроглии и индукция индоламин-2,3-диоксигеназы лежат в основе психических расстройств [25].

Влияние вируса на желудочно-кишечный тракт. Поскольку поражение печени у пациентов с SARS-CoV-2 является наиболее часто наблюдаемым поражением за пределами дыхательной системы, мы проанализировали возможные механизмы поражения печени при COVID-19.

Прямое воздействие SARS-CoV-2 на клетки печени, системная воспалительная реакция («цитокиновый шторм»), лекарственное поражение печени, гипоксемическая ишемия (реперфузионное повреждение, предшествующее поражению печени) являются вариантами механизма поражения печени [28].

В исследовании 417 пациентов с COVID-19 у 318 (76,3%) были аномальные результаты анализа печени, а у 90 (21,5%) было повреждение печени во время госпитализации. Наличие аномальных тестов печени стало более выраженным спустя 2 нед после

госпитализации у 49 (23,4%), 31 (14,8%), 24 (11,5%) и 51 (24,4%) пациентов, имеющих повышенные АЛТ, АСТ, общий билирубин и уровни ГГТ более чем в 3 раза выше верхней границы нормы соответственно. Пациенты с аномальными результатами печеночных тестов при поступлении имели более высокие риски развития тяжелого заболевания [29]. В 6 случаях, в которых изучалось повышение активности печеночных ферментов печени среди пациентов с COVID-19, было установлено, что инфицированные мужчины более предрасположены к развитию дисфункции печени, связанной с COVID-19, чем инфицированные женщины [30].

В ходе разбора 3 случаев инфекции COVID-19 у взрослых пациентов было установлено, что они имели клинические и гистологические особенности, похожие на вторичный склерозирующий холангит тяжелобольного пациента, но с уникальными гистологическими особенностями, включая тяжелое повреждение холангиоцитов и внутripеченочную микроангиопатию, указывающую на прямое повреждение печени в результате COVID-19 [31].

Следует отметить, что существует неразрывная связь «кишечник-печень» при инфицировании организма SARS-CoV-2. Так, индукция воспалительного ответа в печени наступает благодаря притоку крови из тонкой кишки в печень, а вместе с ней – циркуляции вирусов через ретикулярную систему печени.

Ультраструктурный анализ биопсии печени показал присутствие вируса в цитоплазме гепатоцитов, апоптоз гепатоцитов; наличие CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в лобулярном и портальном трактах говорит о прямой инфекции печени SARS-CoV-2.

Эти данные снова указывают на способность SARS-CoV-2 инфицировать гепатоциты, несмотря на то, что, по некоторым данным, гепатоциты недостаточно экспрессированы ACE2.

Под влиянием вируса происходит нарушение белков плотных контактов (TJs), что можно рассматривать как потенциальный механизм патогенеза. TJs играют важную роль в поддержании кишечного барьера и ограничении транспорта бактерий в портальный и системный кровоток у больных COVID-19 [32].

Обнаружено, что высокий уровень холестерина связан с повышенным инфицированием клеток SARS-CoV-2. Рецептор-поглотитель («мусорщик») ЛПВП 1-го типа (scavenger receptor), или SR-B1, способствует ACE2-зависимому проникновению SARS-CoV-2. Субъединица S1 SARS-2-S связывается с ХС и, вероятно, с компонентами ЛПВП, с целью усиления захвата вируса. Экспрессия SR-B1 облегчает проникновение SARS-CoV-2 в клетки, экспрессирующие ACE2. Кроме того, SR-B1 коэкспрессируется с ACE2 и в легочной ткани, и в печени [33].

Наиболее частыми желудочно-кишечными симптомами у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, спустя 90 дней после выписки были потеря аппетита (28; 24% пациентов), тошнота (21; 18%), кислотный рефлюкс (21; 18%), диарея (17; 15%), вздутие живота (16; 14%), отрыжка (12; 10%), рвота (11; 9%), боль в животе (8; 7%) и кровавый стул (2; 2%) [34].

SARS-CoV-2 и ренальные проявления. Помимо лихорадки и респираторных осложнений, у некоторых пациентов с новой коронавирусной инфекцией наблюдалась острая почечная недостаточность (ОПН).

Одним из механизмов повреждения почечной ткани при COVID-19 является «цитокиновый шторм», ассоциированный, в свою очередь, с вирусной нагрузкой [35], а также путем прямого цитотоксического действия вируса, ишемии, цепной легочно-почечной патогенетической реакции, гиперкоагуляции, рабдомиолиза [36].

Вместе с тем было установлено, что повреждение почек при COVID-19 является неотъемлемой частью патологического процесса, и тяжесть повреждения легких определяет вовлеченность почек [37].

Среди 536 пациентов с SARS у 36 (6,7%) развилось острое нарушение функции почек, которое происходило в среднем через 20 дней (диапазон 5–48 дней) после начала вирусной инфекции, несмотря на нормальный уровень креатинина в плазме при первом клиническом проявлении. В итоге 33 (91,7%) пациента с COVID-19 и ОПН умерли. Уровень смертности был значительно выше среди пациентов с SARS и острой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с SARS и без почечной недостаточности (91,7% против 8,8%) [38].

Одним из возможных объяснений высокой распространенности поражения почек при госпитализации является то, что у некоторых пациентов с COVID-19 в анамнезе было хроническое заболевание почек. В исследование был включен 701 пациент. Из общего числа пациентов 42,6% имели одну и более сопутствующую патологию, из них 2,0% сообщили, что имеют хроническое заболевание почек.

Во время госпитализации ОПН возникла у 5,1% пациентов. Частота ОПН была значительно выше у пациентов с повышенным исходным уровнем креатинина сыворотки (11,9%), чем у пациентов с нормальными исходными значениями (4,0%) [39].

К другим нарушениям функций почек, о которых сообщалось у пациентов с COVID-19, относятся гематурия, практически у половины госпитализированных пациентов с COVID-19 [40], и протеинурия, которая наблюдалась в 87% случаев тяжелого течения COVID-19 [41].

Что касается исходов острого повреждения почек (ОПП) при инфекции SARS-CoV-2, то продолжительность ОПП COVID-19 до настоящего времени недостаточно изучена. Отдаленные последствия поражения почек у выживших пациентов после инфекции SARS-CoV-2 неизвестны. Известно, что из 35 пациентов, у которых развилось ОПП, у 16 (45,7%) произошло полное восстановление функции почек. А пациенты с поражением почек имели более высокую общую смертность по сравнению с пациентами без поражения почек [37].

Сердечно-сосудистые последствия. По данным систематического обзора 57 исследований с участием 250 351 человека, переживших COVID-19, наиболее распространенными сердечно-сосудистыми проявлениями были боль в груди и учащенное

сердцебиение, частота которых составила 13,3 и 9,3% соответственно [26].

Частота поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) зависит от тяжести течения COVID-19. Выявлено, что через 3 мес после перенесенной COVID-19 поражение сердечно-сосудистой системы выявлено у 71% пациентов легкой степени, у 93% средней и у 95% тяжелой степени [42].

По данным магнитно-резонансной томографии сердца 100 пациентов по прошествии более двух месяцев с момента первоначального диагноза продолжающееся воспаление миокарда выявлено у 60% независимо от тяжести течения острого заболевания [43].

Основные предполагаемые патофизиологические механизмы, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения, связанные с COVID-19 включают:

1. Прямое цитотоксическое повреждение миокарда.

2. Подавление ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), выполняющего кардиопротекторную функцию как антифибротический, антиоксидантный и противовоспалительный фактор.

3. Повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление.

4. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, приводящая к дисфункции эндотелия и активации путей комплемента, тромбоцитов, фактора фон Виллебранда и тканевого фактора, что в совокупности увеличивает риск тромбоза. Кроме того, системная воспалительная реакция увеличивает метаболическую потребность, вызывая несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

5. Гипоксическое повреждение.

6. Побочные эффекты лекарственных препаратов (азитромицин, тоцилизумаб, хлорохин и гидроксихлорохин) [44].

Частым нарушением, развивающимся на фоне COVID-19, является дестабилизация артериального давления, наблюдающееся как у лиц с предшествующей гипертонической болезнью, так и у ранее здоровых пациентов. При этом колебания АД могут быть как в сторону увеличения, так и его значительного снижения. Повышение уровня давления на фоне COVID-19 может быть обусловлено реакцией сосудистой системы на гипертермию, нарушением функционирования центров, ответственных за регуляцию АД вследствие вирусного поражения ствола мозга, нарушением тонуса симпатической нервной системы ввиду снижения уровня АПФ2 в стволе мозга. В свою очередь, гипотония вплоть до развития коллапса может быть обусловлена критическим падением температуры и реакцией на системный воспалительный ответ [45].

Гематологические проявления и отдаленные последствия. Активация каскада свертывания крови приводит к тромбоцитопении и повышению уровня D-димера. Системный воспалительный ответ, возникающий на фоне вирусных заболеваний, приводит к дисбалансу между прокоагулянтными и антикоагулянтными гомеостатическими механизмами. Вовлекается множество патогенетических

механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, повышение фактора фон Виллебранда, активацию Toll-подобных рецепторов и активацию пути тканевого фактора [46].

Инфекция SARS-CoV-2 не является исключением для возникновения системного воспалительного ответа. Тромбоцитопения, коагулопатия (повышенный D-димер и фибриноген), а вместе с ними лейкоцитоз и лимфопения показывают отрицательную прогностическую характеристику у пациентов с COVID-19 [47].

Характерной чертой COVID-ассоциированной коагулопатии является гиперфибриногенемия как проявление системного воспаления с переходом у 14% пациентов в гипофибриногенемию за счет печеночной дисфункции и коагулопатии потребления [48].

Обследование 50 пациентов в среднем спустя 68 дней после выписки из стационара или после регресса симптомов SARS-CoV-2 выявило статистически значимое увеличение показателей теста генерации тромбина (максимальное количество тромбина) в сравнении с контрольной группой. Кроме того, плазменный уровень фактора VIII и фактора Виллебранда, уровни растворимого тромбомодулина в плазме крови были значительно повышены у реконвалесцентных пациентов [49]. Здесь же впервые установлено, что устойчивая эндотелиопатия сохраняется до 10 нед после острой инфекции SARS-CoV-2.

Тесты на гемостаз, проведенные у 19 пациентов с COVID-19 при поступлении и в течение 4 мес наблюдения, по сравнению со здоровыми контрольными группами, показали стойкое повышение значений по истечении 4 мес. Таким образом, у пациентов с COVID-19 наблюдаются протромботические изменения, о чем свидетельствуют повышенная способность генерировать тромбин и снижение фибринолитического потенциала плазмы через 4 мес после выписки из больницы [50].

В исследовании 68 пациентов с COVID-19 маркеры активации эндотелиальных клеток и тромбоцитов, включая фактор фон Виллебранда, были значительно повышены у пациентов в ОПИТ по сравнению с пациентами в отделении. Также фактор фон Виллебранда был выше у 16 из 20 пациентов отделения. С фактором фон Виллебранда и растворимым тромбомодулином также коррелировал показатель смертности среди госпитализированных с COVID-19 [51].

Эндокринные последствия. Экспрессия ACE2 была обнаружена в большинстве тканей, включая те, которые участвуют в эндокринных функциях: гипоталамус, гипофиз, щитовидная железа, гонады и островки поджелудочной железы.

Было установлено, что уровни в сыворотке крови биомаркеров, связанных с воспалением (интерлейкин 6, ферритин сыворотки, С-реактивный белок), и параметра свертывания (D-димер) выше у пациентов с COVID-19 с наличием в анамнезе сахарного диабета по сравнению с пациентами без него, что позволяет предположить, что люди с диабетом более подвержены «цитокинному шторму»,

что в конечном итоге приводит к ОРДС и быстрому ухудшению состояния [52].

Кроме того, сахарный диабет – это состояние высокого риска для развития осложнений и неблагоприятных исходов COVID-19. В случае SARS-CoV-2 было высказано предположение, что вирус может напрямую повреждать клетки поджелудочной железы, которые в высокой степени экспрессируют ACE2 [53].

Инфекция SARS-CoV-2 относится к числу ОРВИ. Очередное исследование показало, что щитовидная железа у переболевших ОРВИ значительно пострадала от этого заболевания – обширное повреждение фолликулярных эпителиальных и парафолликулярных клеток [54].

Недавно был опубликован первый отчет о заболевании щитовидной железой, известный как подострый тиреоидит (SAT) – самоизлечимое воспалительное заболевание, характеризующееся субфебрильной лихорадкой, болью в шее, общим недомоганием и дисфункцией щитовидной железы после инфекции SARS-CoV-2. На УЗИ шеи выявлены двусторонние и диффузные гипоехогенные участки. Месяцем ранее функция щитовидной железы и визуализация были нормальными. Пациенту назначили преднизолон. Боль в шее и жар прошли в течение 2 дней, а остальные симптомы – в течение одной недели. Функция щитовидной железы и маркеры воспаления нормализовались за 40 дней [55].

Поствирусные синдромы проявляются в виде низкого уровня энергии, плохого настроения и головокружения. Было показано, что они связаны с поствирусным гипокортизолизмом и значительно улучшаются при замене кортизола. Было высказано предположение, что эти эффекты опосредуются рецепторами АПФ, взаимодействующими с нейромедиаторными путями [56].

В ретроспективном исследовании с участием 81 пациента мужского пола с COVID-19 было установлено, что мужская репродуктивная система также уязвима для вирусной инфекции. Исследование предоставляет первые доказательства изменения половых гормонов при COVID-19. Заявлено, что уровень ЛГ в сыворотке значительно повышен, а соотношение Т:ЛГ снизилось у пациентов с COVID-19, что свидетельствует о потенциальном гипогонадизме [57].

Большинство наблюдений в ключе «эндокринные нарушения, связанные с COVID-19», основано на предыдущем опыте с SARS и на литературе, полученной в результате небольших исследований, следовательно, вышеупомянутые данные являются предположительными и требуют дальнейшего долгосрочного изучения.

Дерматологические последствия COVID-19.

Выпадение волос и кожные сыпи являются довольно частыми долгосрочными последствиями пациентов после COVID-19. По данным одного из крупного систематического обзора, их частота составила 20,8 и 2,8% соответственно [26].

На данный момент известно, что COVID-19 способен инициировать острое телогеновое выпадение

волос, которое характеризуется диффузным выпадением вследствие резкого перехода волосяных фолликулов от анагена (фаза роста) к телогену (фаза покоя). Постинфекционные телогеновые выпадения волос, наблюдаемые у пациентов с инфекцией COVID-19 в анамнезе, могут развиваться через 4 нед (раннее начало) или 12 нед (позднее начало) с момента заражения и продолжаться до 6 мес, либо свыше 6 мес с переходом в хроническую форму [58].

Предполагают следующие факторы, способные инициировать телогеновое выпадение волос после COVID-19: воздействие провоспалительных цитокинов, повреждающих клетки волосяного матрикса; иммунно-опосредованные микротромботические события в фолликулярной сосудистой системе; психологический и физиологический стресс; применение антикоагулянтов, в частности эноксапарина, а также гидроксихлорохина и азитромицина [58,59].

Было установлено, что алопеция чаще встречалась у госпитализированных пациентов по сравнению с амбулаторными (31,7% против 24,3%) и у женщин по сравнению с мужчинами (42,3% против 6,2%) [60].

Кожные проявления COVID-19 можно разделить на две категории: воспалительные экзантемы, или сосудистые поражения. К воспалительным экзантемам относят макулопапулезную сыпь, крапивницу, везикулярную сыпь и сыпь при мультисистемном воспалительном синдроме. Сосудистые поражения включают псевдообморожение, петехии/пурпуру и ливедо.

Предполагают следующие патофизиологические механизмы, лежащие в основе кожных проявлений COVID-19: воспалительные экзантемы могут появляться в результате неблагоприятной реакции на лекарственные препараты или быть обусловлены гиперпродукцией цитокинов, сосудистые поражения являются следствием ДВС-синдрома, макро- или микротромбозов и васкулита. Следует также отметить, что кожные проявления могут быть прямым следствием вируса SARS-CoV-2 [61].

Оториноларингологические последствия.

К долгосрочным последствиям лор-органов относятся дисосмия (расстройство обоняния), дисгевзия (расстройство вкуса) и одинофагия (боль при глотании), частота которых через 6 мес после коронавирусной инфекции составила 11, 7 и 4% соответственно, а спустя 12 мес расстройство обоняния сохранялось у 4%, расстройство вкуса и боль при глотании – у 3% [62].

Описываются следующие возможные механизмы обонятельной дисфункции: непроходимость обонятельной щели, препятствующая потоку воздуха и предотвращающая попадание запахов на обонятельный эпителий; локальное воспаление в обонятельном эпителии вследствие высокого уровня экспрессии рецептора ACE2 на его клетках; ранний апоптоз обонятельных клеток; нарушение структуры обонятельных ресничек, что ведет к подавлению восприятия молекул запаха; воздействие на обонятельные луковицы, обонятельные нейроны и повреждение нейронов обонятельных стволых

клеток, которое, предположительно, может являться причиной стойкой anosмии [63].

Несмотря на то что нарушение вкуса всегда проявляется одновременно с обонятельной дисфункцией, этот симптом имеет относительно иной механизм. Было предложено несколько гипотез, объясняющих механизм возникновения дисгевзии у пациентов с COVID-19. Дисгевзия может возникать при повреждении черепных нервов, ответственных за передачу вкуса (черепные нервы VII, IX и X), SARS-CoV-2 может непосредственно атаковать вкусовые рецепторы на языке, инициируя воспалительные реакции, а также вызывать дисгевзию при взаимодействии с рецепторами сиаловой кислоты. Кроме того, к дисгевзии может привести *дефицит цинка*, являющегося важным компонентом карбоангидразы, которая играет ключевую роль в поддержании вкусовых ощущений [64].

Кроме того, появляются данные об аудиовестибулярных симптомах, появляющихся на фоне COVID-19. Наиболее частым из них является нейро-сенсорная тугоухость, возникающая самостоятельно или в сочетании с шумом в ушах и головокружением. Повреждение аудиовестибулярной системы во время инфекции SARS-CoV-2 может быть связано с прямым нарушением структуры внутреннего уха или с вирусопосредованным иммунным ответом, эндотелиитом сосудов внутреннего уха, ототоксичностью препаратов, применяющихся при лечении [65].

COVID-19 и офтальмологические последствия. Исследования и клинические случаи показали, что SARS-CoV-2 также инфицирует конъюнктиву, что приводит к конъюнктивиту. Конъюнктивит и кератоконъюнктивит могут быть первыми симптомами у инфицированных пациентов. Вирус может присутствовать в слезной жидкости и секрете конъюнктивы. Это подтверждают некоторые исследования, в основном из Китая [66].

Это указывает на то, что SARS-CoV-2 обычно вызывает легкий фолликулярный конъюнктивит, который в остальном неотличим от других вирусных конъюнктивитов [67]. Зарегистрирован также случай кератоконъюнктивита со снижением остроты зрения в качестве основного симптома COVID-19 [68].

Имеются основания полагать, что SARS-CoV-2 может инфицировать конъюнктиву, вызывать конъюнктивит и что инфекционные вирусные частицы в слезной жидкости могут представлять собой потенциальные очаги инфекции. Однако обнаружение SARS-CoV-2 РНК в слезной жидкости оказалось редким замечанием [69].

В другом исследовании из 172 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 офтальмологические аномалии были обнаружены у 45 (26,2%) из 172 пациентов. 24 (14,0%) пациента сообщили о глазных проявлениях за неделю до появления респираторных симптомов и последующей госпитализации (пациенты с большей продолжительностью симптомов были исключены из анализа). Наиболее частыми признаками были двусторонняя гиперемия конъюнктивы, эпифора и ощущение инородного тела, за которыми следовали зуд, отек век и слизистозные выделения [70].

Помимо конъюнктивита были выявлены случаи хемоза у пациентов отделения интенсивной терапии. В исследовании были включены 142 пациента, у которых при первичном внешнем осмотре офтальмолога у 44 (31%) пациентов была выявлена гиперемия конъюнктивы, а у 22 (15,5%) – хемоз [71].

Был проведен дифференциальный диагноз между конъюнктивитом, связанным с COVID-19, и конъюнктивитом, вызванным другими вирусными инфекциями (например, аденовирусами). В обоих случаях начало инфекции носит внезапный характер и протекает вкпе с симптомами со стороны верхних дыхательных путей. Однако инфекции, вызванные SARS-CoV-2, вызывают глазные симптомы, которые в основном односторонние, легкие и проходят самостоятельно в течение 2–4 дней без осложнений, в то время как аденовирусный конъюнктивит, имеющий большую тенденцию к билатерализации разной степени тяжести, проходит через 5–14 дней и может сопровождаться различного рода осложнениями [72]. Однако представленных данных недостаточно для дифференциации, поскольку сообщалось о некоторых случаях двустороннего и более тяжелого конъюнктивита, вызванного SARS-CoV-2 [73].

Исходя из полученной нами информации мы призываем использовать средства защиты глаз медицинскими работниками, в том числе офтальмологического звена, контактирующими с потенциально инфицированными пациентами, поскольку ACE2 был обнаружен на поверхности различных структур глаза, что указывает на риск передачи через ткани глаза.

Последствия для опорно-двигательной системы. По данным одного из исследований, проведенного на пациентах, ранее госпитализированных в связи с COVID-19, через 3 мес по крайней мере 1 ревматический и 1 опорно-двигательный симптом наблюдался у 74,6%. Из них 59,5% пациентов предъявляли жалобы на усталость, 40,6% – на боли в мышцах, 39,2% – на боли в суставах. При этом пациенты женского пола испытывали данные симптомы чаще [74].

По результатам веб-опроса, направленного на изучение распространенности фибромиалгии, развившейся после COVID-19, было выявлено, что 30,7% опрошенных в среднем через (6 ± 3) мес после постановки диагноза COVID-19 соответствовали диагностическим критериям фибромиалгии (ACR).

Патофизиологию скелетно-мышечного синдрома могут объяснить несколько специфических для заболевания механизмов, включая вызванное вирусом повреждение эндотелия или нервно-мышечных структур, иммунологическое расстройство и гипервоспаление. Что касается последнего, интересно отметить, что некоторые из провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и IL-6, могут вносить вклад в развитие фибромиалгии [75].

Выводы. Широкий спектр симптомов, которые могут возникнуть у пациентов с постковидным синдромом, в настоящее время является серьезной проблемой для здоровья во всем мире. Правильная клиническая оценка поможет определить этиологию и выстроить план лечения. Особое внимание

следует уделить пациентам с высоким бременем коморбидных инфекционных и неинфекционных заболеваний, потенциально усложняющих проявления COVID-19. В данной статье мы рассмотрели возможные долгосрочные последствия COVID-19 и патогенетические механизмы, связанные с их развитием. Более длительные исследования, направленные на выявление последствий COVID-19, возможных факторов риска их развития, подробное изучение патогенетических механизмов SARS-CoV-2, а также разработка методов лечения и реабилитации для улучшения психического и физического здоровья выживших пациентов являются актуальными элементами изучения в обозримом будущем.

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

- World Health Organization. Listings of WHO's response to COVID-19. <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covid-timeline>.
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Vehar S, Boushra M, et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers'. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2021; 88 (5): 267-272. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.21010>
- National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19; National Institute for Health and Care Excellence: London, UK. 2020; www.nice.org.uk/guidance/ng188
- ICD-10 – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 revision. <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>
- Hu B, Guo H, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19 (3): 141-154. DOI: [10.1038/s41579-020-00459-7](https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7)
- Wang MY, Zhao R, et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 587269. DOI: [10.3389/fcimb.2020.587269](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269)
- Zou X Chen, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020; 14: 185–192. DOI: [10.1016/j.bbrc.2020.03.044](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044)
- Zhang H, Penninger JM, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 586–590. DOI: [10.1007/s00134-020-05985-9](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9)
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271–280. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
- Carfi A, Bernabei R, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–605. DOI: [10.1001/jama.2020.12603](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603)
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220-232. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (10): 1135-1140. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
- Gibson Peter G, et al. "COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS." *The Medical journal of Australia* 2020; 213 (2): 54-56. DOI: [10.5694/mja2.50674](https://doi.org/10.5694/mja2.50674)
- Cao Y, Liu X, Xiong L, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92 (9): 1449–1459. DOI: [10.1002/jmv.25822](https://doi.org/10.1002/jmv.25822)
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061-1069. DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
- Wells, Athol U, et al. «Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties» *Radiology*. 2021; 299 (1): E216-E218. DOI: [10.1148/radiol.20212044828](https://doi.org/10.1148/radiol.20212044828).
- Guler SA, Ebner L, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021; 57 (4): 2003690. DOI: [10.1183/13993003.03690-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020).
- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021; 93 (2): 1013-1022. DOI: [10.1002/jmv.26368](https://doi.org/10.1002/jmv.26368).
- Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 «long haulers». *Ann Clin Transl Neurol*. 2021; 8 (5): 1073-1085. DOI: [10.1002/acn3.51350](https://doi.org/10.1002/acn3.51350)
- Stefano GB, Ptacek R, et al. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e930886. DOI: [10.12659/MSM.930886](https://doi.org/10.12659/MSM.930886)
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020; 15 (11): e0240784. DOI: [10.1371/journal.pone.0240784](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784)
- Moghim N, Di Napoli M, Biller J, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021; 21 (9): 44. DOI: [10.1007/s11910-021-01130-1](https://doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1)
- Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16 (11): 636-644. DOI: [10.1038/s41582-020-0398-3](https://doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3)
- Mazza MG, De Lorenzo R, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020; 89: 594-600. DOI: [10.1016/j.bbi.2020.07.037](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037)
- Taquet M, Luciano S, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8 (2): 130-140. DOI: [10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
- Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection.

- tion: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (10): e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
28. Lozano-Sepulveda SA, Galan-Huerta K, et al. SARS-CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? *Ann Hepatol*. 2020; 19 (6): 592-596. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.08.062
 29. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020; 73 (3): 566-574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
 30. Feng G, Zheng KI, et al. COVID-19 and liver dysfunction: Current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020; 8 (1): 18-24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018
 31. Roth NC, Kim A, et al. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116 (5): 1077-1082. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001154.
 32. Mohandas S, Vairappan B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection and the gut-liver axis. *J Dig Dis*. 2020; 21 (12): 687-695. DOI: 10.1111/1751-2980.12951.
 33. Wei C, Wan L, et al. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nature Metabolism*. 2020; 2 (12): 1391-1400. DOI: 10.1038/s42255-020-00324-0.
 34. Weng J, Li Y, Li J, et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6 (5): 344-346. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00076-5
 35. Smirnov AV, Romyantsev Ash, on behalf of the working group. Acute kidney disease, Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1): 67-95. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
 36. Vykhrystsenka LR, Schastlivenko AI. Kidney damage in Covid-19 infection. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2021; 20 (1): 7-23. DOI: 10.22263/2312-4156.2021.1.7
 37. Guangchang Pei, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology. JASN*. 2020; 31 (6): 1157-1165. DOI: 10.1681/ASN.2020030276
 38. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005; 67 (2): 698-705. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x
 39. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97 (5): 829-838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
 40. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98 (1): 209-218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006
 41. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1763-1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2
 42. Chistyakova MV, Zaitsev DN, et al. A. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (7): 4485. DOI: 0.15829/1560-4071-2021-4485
 43. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 1265- 73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
 44. Eleni Nakou, Estefania De Garate, Kate Liang et al. Imaging Findings of COVID-19-Related Cardiovascular Complications. *Card Electrophysiol Clin*. 2021; DOI: 10.1016/j.ccep.2021.10.008/
 45. Chazova IE, Blinova NV, Nevzorova VA, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (3): 35-41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362
 46. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 1 (23): 1060-1081. DOI: 10.2741/4633.
 47. Zhou F, Yu T, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 48. Bulanov AY, Simarova LB. New coronavirus infection COVID-19: clinical and prognostic significance of plasma fibrinogen level. *Intensive care for the novel coronavirus infection COVID-19*. 2020; 4: 42-47. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47
 49. Fogarty H, Townsend L, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost*. 2021; 19 (10): 2546-2553. DOI: 10.1111/jth.15490.
 50. von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv*. 2021; 5 (3): 756-759. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003968
 51. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e575-e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
 52. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; e3319. DOI:10.1002/dmrr.3319
 53. Yang JK, Lin SS, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010; 47 (3): 193-199. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.
 54. Wei L, Sun S, Xu CH, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007; 38 (1): 95-102. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.06.011
 55. Brancatella A, Ricci D, et al. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (7): dgaa276. DOI:10.1210/clinem/dgaa276
 56. Leow MK, Kwek DS, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63 (2): 197-202. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x
 57. Ling Ma, Wen Xie, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *MedRxiv*. 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20037267v2> DOI: 10.1101/2020.03.21.20037267
 58. Starace M, Iorizzo M, Sechi A, et al. Trichodynia and telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on diagnosis and management. *JAAD Int*. 2021; 5: 11-18. DOI: 10.1016/j.jdin.2021.07.006
 59. Sharquie KE, Jabbar RI. COVID-19 infection is a major cause of acute telogen effluvium [published online ahead of print, 2021 Aug 31]. *Ir J Med Sci*. 2021; 1-5. DOI: 10.1007/s11845-021-02754-5
 60. Aksoy H, Yildirim UM, et al. COVID-19 Induced Telogen Effluvium [published online ahead of print, 2021 Oct 27]. *Dermatol Ther*. 2021; e15175. DOI: 10.1111/dth.15175
 61. Singh H, Kaur H, et al. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021; 10 (2): 51-80. doi: 10.1089/wound.2020.1309
 62. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study.

- Lancet. 2021; 398 (10302): 747-758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
63. Najafloo R, Majidi J, Asghari A, et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chem Neurosci.* 2021; 12 (20): 3795-3805. DOI: 10.1021/acscchemneuro.1c00477
 64. Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, et al. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms – a systematic review and meta-analysis. 2021; 10: 40. DOI: 10.12688/f1000research.28393.1
 65. Fancello V, Hatzopoulos S, Corazzi V, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) and audio-vestibular disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021; 35: 20587384211027373. DOI:10.1177/20587384211027373
 66. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology.* 2020; 127 (7): 977-979. DOI: 10.1016/j.optha.2020.03.026
 67. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138 (5): 575-578. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
 68. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, et al. Kera-toconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol.* 2020;55(4):e125-e129. DOI:10.1016/j.cjco.2020.03.003
 69. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf.* 2020; 18 (3): 360-362. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.03.010
 70. Cavalleri M, Brambati M, et al. Ocular Features and Associated Systemic Findings in SARS-CoV-2 Infection. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28 (6): 916-921. DOI: 10.1080/09273948.2020.1781198.
 71. Abrishami M, Tohidinezhad F, et al. Ocular Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Northeast of Iran. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28 (5): 739-744. DOI: 10.1080/09273948.2020.1773868
 72. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijóo J, et al. Conjunctivitis in COVID-19 patients: frequency and clinical presentation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258 (11): 2501-2507. DOI: 10.1007/s00417-020-04916-0
 73. Chen L, Liu M, Zhang Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* 2020; 104 (6): 748-751. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304
 74. Karaarslan F, Guneri FD, et al. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol* [published online ahead of print, 2021 Oct 29]. 2021; 1-8. DOI: 10.1007/s10067-021-05942-x
 75. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open.* 2021; 7 (3): e001735. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001735

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)

БАЛАШОВА ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5766-6741; SCOPUS Author ID 57193901582; Resercher ID H-9863-2015; RSCI Author ID 249117; докт. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел.: 8 (846) 374-10-04, 8-927-603-22-98, e-mail: mine22@yandex.ru

КОНДРАТЕНКО ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7750-9468; докт. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел.: 8 (846) 374-10-04, 8-927-200-55-00, e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru

ШАДРИНА ИННА ЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-6000-1959; зам. главного врача по детству и родовспоможению ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница № 7», Россия, 443112, Самара, п. Управленческий, ул. Крайняя, 17; ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, тел.: 8 (846) 975-32-38, 8-927-707-24-74, e-mail: 7gbshadrina@mail.ru

ПОГОДИНА АЛЕКСАНДРА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9954-5729; врач-педиатр ГБУЗ Самарской области «Самарская городская клиничко-диагностическая поликлиника № 14», Россия, 443124, Самара, ул. Ново-Садовая, 200а, тел.: 8 (846) 245-02-04, 8-917-160-81-14, e-mail: erisova63@gmail.com

Реферат. Введение. Дефицит железа остается проблемой здравоохранения во всем мире. Помимо негативных эффектов на физическое и моторное развитие детей дефицит железа связывают с развитием многих неинфекционных хронических заболеваний. В качестве одного из механизмов взаимосвязи запасов железа в организме и соматического здоровья может выступать изменение нормальной микробиоты кишечника. **Цель исследования** – анализ актуальной информации о взаимном влиянии дефицита железа и микробиоты кишечника у детей. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников в базе данных PubMed по ключевым словам: дефицит железа, железодефицитная анемия, микробиота. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. **Результаты и их обсуждение.** На сегодняшний день только 147 статей соответствовали заданным ключевым словам, 112 из которых – за последние 5 лет. Железо является эссенциальным микроэлементом, часто лимитирующим рост большинства бактерий. В результате бактериями нормальной микрофлоры кишечника сформированы множественные механизмы захвата железа, тогда как организм человека сформировал системы, ограничивающие его доступность для микроорганизмов, такие как липокалин-2, гепсидин и лактоферрин. Являясь важным элементом роста и патогенности бактерий, железо, вероятно, влияет на состав нормальной микрофлоры кишечника. Существует ограниченное число исследований влияния дефицита железа на состав кишечной микрофлоры, большинство из которых проведены на животных моделях. Часто результаты этих исследований противоречивы, тем не менее все они показывают, что дефицит железа приводит к изменениям микрофлоры. Клинические исследования показали связь дефицита железа с низким уровнем бактерий семейства *Lactobacillaceae*, увеличением *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. Возможно, изменение микрофлоры носит приспособительный характер: снижение числа зависимых от железа бактерий повышает биодоступность этого микроэлемента для макроорганизма. В то же время, по данным других авторов, значимых отличий микрофлоры кишечника в зависимости от состояния запасов железа в организме нет. Микробиота также влияет на всасывание железа через изменение кислотности содержимого кишечника, что повышает его растворимость и доступность для всасывания. **Выводы.** Необходимо проведение клинических исследований для изучения влияния дефицита железа на качественный состав микрофлоры кишечника у детей разного возраста.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, кишечная микробиота, дети.

Для ссылки: Влияние концентрации железа в организме на состояние микробиоты кишечника (обзор литературы) / Е.А. Балашова, О.В. Кондратенко, И.Л. Шадрина, А.А. Погодина // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 105–112. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).105-112.

THE EFFECTS OF IRON CONTENT IN THE BODY ON GUT MICROBIOTA (review)

BALASHOVA ELENA A., ORCID ID: 0000-0001-5766-6741; SCOPUS Author ID 57193901582; Researcher ID H-9863-2015; RSCI Author ID 249117; D. Med. Sci., associate professor of the Department of advanced pediatrics of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel.: 8 (846) 374-10-04, 8-927-603-22-98, e-mail: mine22@yandex.ru

KONDRATENKO OLGA V., ORCID ID: 0000-0002-7750-9468; D. Med. Sci., associate professor of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel.: 8(846)374-10-04, 8-927-200-55-00, e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru

SHADRINA INNA L., ORCID ID: 0000-0002-6000-1959; Deputy Chief physician for childhood and maternity care of Samara City Hospital № 7, Russia, 443112, Samara, Upravlencheskiy village, Krajnjaja str., 17; assistant of professor of the Department of advanced pediatrics of Samara State Medical University, Russia, 443099, Samara, Chapayevskaya str., 89, tel. 8-927-707-24-74, e-mail: 7gbshadrina@mail.ru

POGODINA ALEXANDRA A., ORCID ID: 0000-0001-9954-5729; pediatrician of Samara City Clinical and Diagnostic Outpatient Clinic № 14, Russia, 443124, Samara, Novo-Sadovaya str., 200a, e-mail: erisova63@gmail.com

Abstract. Introduction. Iron deficiency remains a public health problem worldwide. In addition to the negative effects on the physical and motor development of children, iron deficiency is associated with the development of multiple non-infectious chronic diseases. Changes in the normal gut microbiota may be one of the mechanisms linking iron stores in the body and somatic health. **Aim.** The aim of the study was to analyze current information on the mutual influence of iron deficiency and gut microbiota in children. **Material and methods.** A literature search was performed in the PubMed database, using the keywords: iron deficiency, iron deficiency anemia, and microbiota. The analysis included literature reviews, meta-analyses, systematic reviews, and clinical trials. **Results and discussion.** To date, only 147 articles have matched the given keywords, 112 of which were published in the last 5 years. Iron is an essential, often growth-limiting, micronutrient for most bacteria. As a result, bacteria of the normal gut microflora have developed multiple mechanisms for iron uptake, whereas the human body, in turn, has systems that limit its availability to microorganisms, such as lipocalin-2, hepcidin and lactoferrin. As an important element in bacterial growth and pathogenicity, iron likely affects the composition of normal gut microflora. There are a limited number of studies on the effects of iron deficiency on gut microflora composition, most of which have been performed in animal models. The findings of these studies are often contradictory, however, they all show that iron deficiency leads to changes in the microflora. Clinical studies have shown an association between iron deficiency and low levels of Lactobacillaceae bacteria and an increase in Bacteroidetes and Proteobacteria. Probably, the changes of microflora have an adaptive nature: the reduction of iron-dependent bacteria count increases the bioavailability of this trace element for the macroorganism. At the same time, according to the data from other authors, there are no significant differences in the intestinal microflora parameters depending on the state of iron reserves in the body. The microbiota also affects iron absorption by changing the acidity of the intestinal contents, which increases its solubility and availability for absorption. **Conclusion.** Clinical studies are required to investigate the effect of iron deficiency on the qualitative composition of gut microflora in children of different ages.

Key words: iron deficiency, iron deficiency anemia, gut microbiota, children.

For reference: Balashova EA, Kondratenko OV, Shadrina IL, Pogodina AA. The effects of iron content in the body on gut microbiota: review. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 105-112.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).105-112.

Введение. Согласно современным представлениям, микробиота является важным фактором здоровья человека, влияющим на развитие таких состояний, как воспалительные заболевания кишечника, атопический дерматит, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, колоректальный рак [1, 2]. Нормальная микробиота кишечника участвует в метаболических процессах организма хозяина, включая пищеварение, в защитных функциях, катаболизме не перевариваемых макроорганизмом пищевых веществ, синтезе аминокислот, созревании местной иммунной системы, обмене желчи и метаболизме лекарственных препаратов [3–8]. Микробиота человека состоит из четырех основных типов бактерий: *Bacteroidetes* (≈16–23%), *Firmicutes* (≈49–76%), *Actinobacteria* (<5%) и *Proteobacteria* (<10%) [9], однако индивидуальный состав микрофлоры зависит от генетических факторов, определяющих иммунную реактивность и метаболизм хозяина, и факторов внешней среды, в том числе пищевого фактора. Хорошо известно влияние таких факторов, как диета, включая естественное и искусственное вскармливание, уровень гигиены, болезни, прием медикаментов, хирургические вмешательства, госпитализации, стресс, занятия спортом, курение, алкоголизм, старение [10, 11], однако вклад каждого фактора в формирование и функционирование нормальной микробиоты не очевиден. Конкурентная борьба микроорганизмов за питательные вещества – сложные углеводы и белки, не всосавшиеся в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), является важным механизмом контроля патологической микрофлоры [12]. Помимо макроэлементов важную роль играют и минералы, такие как железо, которое относится к эссенциальным микроэлементам как для человека, так и для микроорганизмов. Возвращаясь к влиянию микробиоты на состояние здоровья человека, необходимо отметить, что для железодефицитной

анемии описана ассоциация с теми же заболеваниями: воспалительные заболевания кишечника [13], атопический дерматит [14, 15], ожирение [16, 17], метаболический синдром [18], сахарный диабет [19, 20], колоректальный рак [21]. В связи с этим возможным объяснением такой негативной связи может стать опосредованное влияние дефицита железа на микробиоту, а затем – влияние измененной микробиоты на развитие заболеваний.

Цель исследования – анализ имеющихся данных о влиянии запасов железа в организме на качественный и количественный состав микробиоты кишечника детей.

Материал и методы. Проведен поиск статей в базе данных PubMed по ключевым словам: дефицит железа, железодефицитная анемия, микробиота (*iron deficiency or iron deficiency anemia and gut microbiota*). В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. В данном обзоре не рассматривается вопрос влияния саплементации железа на микробиоту.

Результаты и их обсуждение. На сегодняшний день только 147 статей (за последние 5 лет – 112) соответствовали заданным ключевым словам, из которых только 14 являются клиническими исследованиями.

Механизмы захвата железа микроорганизмами. Микроорганизмы нормальной микрофлоры кишечника можно условно разделить на два класса: зависимые от железа и не требующие или незначительно требующие железа. К последним относятся лактобактерии, у которых роль железа выполняет марганец, а также *Borrelia burgdorferi* [22]. Независимость от железа объясняет и высокую концентрацию лактобактерий в молоке, которое относится к крайне обедненной железом среде из-за присутствия лактоферрина. Кроме того, некоторые виды стрептококков в условиях дефицита железа

также могут переходить на использование марганца. Бифидобактерии, являющиеся доминантными микроорганизмами у младенцев на естественном вскармливании, могут захватывать железо пермеазой двухвалентных металлов, но не синтезируют сидерофоры, поэтому также не имеют преимуществ в условиях избытка железа [23].

В ЖКТ млекопитающих в зависимости от имеющихся запасов всасывается только 5–20% поступающего с пищей железа, а остальное достигает кишечной микрофлоры, однако в аэробных условиях железо в форме Fe_3^+ является практически не растворимым элементом, требующим специальных механизмов транспорта. Двухвалентное железо является гораздо более растворимой формой железа, однако обнаруживается преимущественно в анаэробных и кислотных условиях, а в присутствии кислорода является высокотоксичным элементом, вызывающим сильный оксидантный стресс, а также в условиях избытка конкурирует с другими металлами, нарушая их нормальную связь с белками и рецепторами [12, 24]. В результате бактерии сформировали множественные механизмы захвата железа, наиболее распространенной и специализированной системой поглощения трехвалентного железа является система *Feo-uptake* [25]. Помимо этого, с помощью внеклеточной редуктазы бактерии могут окислять двухвалентное железо до трехвалентного. Наличие в пище человека танинов и фенолов, образующих особо прочные соединения с железом, ограничивает его доступность не только для макроорганизма [26, 27], но и для бактерий микрофлоры [12]. Однако бактерии в условиях дефицита железа могут не только поглощать железо, связанное с полифенолами, но и высвобождать его из этого соединения.

Двухвалентное железо поглощается бактериями с помощью сидерофор, гемовое железо – с помощью гемофор [12]. Сидерофоры характеризуются высокой специфичностью и очень высоким сродством к железу, причем к его низкорастворимой форме. Например, константа сродства ферритина к железу 10^{22} , тогда как для энтеробактерина – сидерофора, обнаруживаемого преимущественно у грамотрицательных бактерий – константа сродства 10^{51} [12]. С момента открытия первых сидерофор – микобактерина, феррихрома и копрогена – обнаружено более 500 сидерофор [28].

Бактерии при участии рецепторов внешней поверхности мембран могут хелатировать железо напрямую из ферритина [29].

Мониторинг содержания железа осуществляется различными белками, наиболее распространенным из которых является регулятор захвата трехвалентного железа (*Fur*) [30]. *Fur* поддерживает гомеостаз железа путем регулирования генов, связанных с захватом, выведением и запасанием железа [31]. *E. coli Fur* в присутствии двухвалентного железа подавляет системы захвата железа, включая энтеробактерин, тогда как в условиях дефицита *Fur* регулирует систему «сбережения железа», подавляя синтез не жизненно необходимых ферментов, содержащих железо [32].

Бактерии могут запастись трехвалентное железо в виде доступной растворимой нетоксичной формы в связи с ферритином, аналогичным ферритину эукариот, бактериоферрином и ДНК-связывающим белком голодающих клеток [12]. В условиях избыточного железа, помимо ограничения всасывания железа путем активации регуляторных белков, бактерии могут выделять избыточное железо из клетки [32]. Описано функционирование транспортера оттока железа, механизма экспорта гема [33]. Кроме того, представители семейства *Bifidobacteriaceae* могут связывать избыточное железо окружающей среды на своей поверхности, таким образом снижая образование свободных радикалов. Некоторые виды бактерий сформировали прямые механизмы борьбы с оксидантным стрессом в виде ферментов каталазы, пероксидазы и супероксиддисмутазы. Интересно отметить, что кофактором для многих ферментов этого семейства выступают марганец и цинк. В связи с этим секвестрация этих микроэлементов кальпротектином, секретиремым иммунными клетками кишечника человека при воспалении, может считаться защитным механизмом, повышающим чувствительность патогенных бактерий к действию свободных радикалов [34].

Организм человека, в свою очередь, сформировал системы, ограничивающие его доступность для микроорганизмов, такие как липокалин-2, который нарушает интернализацию сидерофор в комплексе с железом, гепсидин, который вызывает деградацию ферропортина макрофагов и энтероцитов, и лактоферрин, дополнительно связывающий свободное железо [12, 35, 36]. Ответным механизмом со стороны бактерий является синтез «скрытых» сидерофор, которые не связываются липокалином, таких как сальмохелин и аэробактин [12, 37]. Интересно отметить, что некоторые роды бактерий, например *Campylobacter spp.* и *Pseudomonas spp.*, могут не только синтезировать сидерофоры, но и конкурировать и использовать сидерофоры других бактерий, даже те, к продукции которых сами не способны [38]. К особым видам сидерофор относятся α -кетокислоты и α -гидроксикислоты. Они отличаются низкой аффинностью к железу, однако могут становиться источником железа в условиях дефицита.

Таким образом, железо, являясь важным элементом роста и патогенности бактерий, вероятно, влияет на состав нормальной микрофлоры кишечника.

Влияние дефицита железа на состав кишечной микрофлоры.

Животные модели. На сегодняшний день существует ограниченное число исследований влияния дефицита железа на состав кишечной микрофлоры, большинство из которых проведены на животных моделях. Часто результаты этих исследований противоречивы, тем не менее все они показывают, что дефицит железа приводит к изменениям микрофлоры. Например, изменение содержания железа в пище крыс приводит к изменениям микробиоты крыс [39]. Так, в исследовании A. Dostal et al. у крыс, получавших дефицитную по железу диету, к 37-му дню произошло снижение *Bacteroides spp.* ($\approx 1,5 \log$), *Firmicutes* и значительное

снижение *Roseburia spp./E. rectale* ($\approx 4,7$ log). В то же время дефицит железа способствовал росту представителей порядка *Enterobacteriales* [40]. Резкое снижение разнообразия микрофлоры и избыточный рост представителей порядка *Enterobacteriales* у крыс на фоне обедненной железом диеты обнаружены и в исследовании М. Ellermann et al. [41]. Кроме этого, авторами обнаружено повышение способности микроорганизмов к захвату железа: с использованием инструмента метагеномного анализа PICRUSt выявлено повышенное содержание генов транспортеров *tonB* (K03832), *exbB* (K03561) и *exbD* (K03559), ответственных за захват связанного с сидерофорами железа.

По данным А. Soriano-Lerma et al., обедненная железом диета в течение 40 дней также вызывала изменения микробиоты крыс, особенно в дистальных отделах кишечника, с увеличением распространенности продуцентов короткоцепочечных жирных кислот [42].

Дальнейшие исследования показали, что у генно-модифицированных мышей с измененными генами обмена железа (гены *Hfe* и *Irp2*) также наблюдаются статистически значимые различия состава микрофлоры. Интересно отметить, что в случае с *Hfe* -/- популяция бактерий изменилась без значимого изменения содержания железа в кале, поэтому авторы исследования делают вывод о значимости такого фактора, как минеральный гомеостаз в эпителиоцитах [1].

Крайне интересными являются исследования, изучающие относительно отдаленные эффекты дефицита железа на состав микрофлоры кишечника. Так, изучение состава микрофлоры восходящей кишки и прямой кишки здоровых порослят и порослят с индуцированным дефицитом железа показало отличия по 15 и 27 видам микроорганизмов соответственно [43]. Группа с дефицитом железа отличалась относительно избытком штаммов *Lactobacillus spp.* в образцах из восходящей кишки и относительно меньшим содержанием представителей родов *Bacteroides* и *Clostridium* в кале. Однако после нормализации диеты по железу различия между группами сохранялись только по двум видам: в образцах восходящей кишки наблюдалось относительно высокое содержание *Bifidobacterium spp.* и относительно низкое – *Prevotella spp.* В связи с этим авторы делают вывод о нормализации состава микробиоты кишечника после восполнения дефицита железа. Экспериментальное исследование D.I. Pereira et al. [44] также обнаружило изменение микробиоты крыс на фоне обедненной железом диеты [статистически значимое снижение количества бактерий родов *Prevotella* ($p = 0,04$), *Ruminococcus* ($p = 0,03$) и *Xylanibacter* ($p = 0,01$)], однако последующая саплементация железа не показала восстановления состава кишечной флоры в сравнении с крысами, изначально получавшими диету с достаточным содержанием железа. Авторы объясняют полученные результаты критическим периодом становления микрофлоры: перевод на диету с пониженным содержанием железа произведен сразу после перевода крыс на твердую пищу,

что соответствует периоду активного формирования микрофлоры. Перенос этих данных на детскую популяцию еще раз подчеркивает значимость профилактики железодефицитной анемии (ЖДА), так как дети раннего возраста являются группой риска по развитию дефицита железа [45], и именно в первые два года жизни завершается формирование микробиома кишечника [46].

Клинические исследования. Некоторые исследования микробиоты людей, несмотря на их ограничения, также показали различия в зависимости от содержания железа.

У беременных повышенный уровень в отношении представителей порядка *Enterobacteriales* и пониженный в отношении *Bifidobacteriaceae* коррелировали с высоким уровнем сывороточного ферритина и процента насыщения трансферрина [47]. В другом исследовании для женщин с ЖДА характерен более низкий уровень бактерий семейства *Lactobacillaceae*, несмотря на схожее потребление железа с пищей [48]. Интересно отметить, что последние исследования обнаруживают влияние ЖДА на микробиоту не только кишечника, но и ротовой полости [49, 50].

Результаты пилотного исследования А. Muleviciene et al. показали различия микробиоты при ЖДА у детей [51]. Всего в исследование включено 10 детей 6–32 мес с впервые выявленной ЖДА и 10 здоровых детей. В группе ЖДА обнаружено увеличение *Bacteroidetes* (18,8% против 9,4% у здоровых) и *Proteobacteria* (5,2% против 3,9% у здоровых) и снижение *Actinobacteria* (19,3% против 27,5% у здоровых) и *Verrucomicrobia* (0,7% против 3,0% у здоровых). Микробиота пациентов с ЖДА значительно обеднена представителями *Coriobacteriaceae* и обогащена *Veillonellaceae* и *Enterobacteriales*. *Clostridium neonatale* обнаружена только у детей с ЖДА. Крайне интересная теория выдвинута в исследовании А. Soriano-Lerma et al., согласно которой изменения микрофлоры носят приспособительный характер: снижение числа зависимых от железа бактерий повышает биодоступность этого микроэлемента для микроорганизма [42].

С другой стороны, исследование S. McClorry et al. [52], в которое были включены здоровые доношенные младенцы 12 мес (в анализ микробиома вошло 36 мальчиков и 32 девочки) не показало значимых отличий. РСоА-анализ результатов 16S-РНК секвенирования не обнаружил отчетливой кластеризации, однако выявлено снижение продуцентов бутирата в группе ЖДА. Отсутствие различий авторы исследования объясняют гетерогенностью этиологической структуры ЖДА. С одной стороны, причина возникновения дефицита железа потенциально может влиять на результаты. Например, ЖДА вследствие оккультной желудочно-кишечной кровопотери может приводить к повышению биодоступного для бактерий железа из эритроцитов хозяина, чего не будет наблюдаться при ЖДА вследствие диеты, бедной железом. Такие отличия, несомненно, должны разннонаправленно влиять на качественный состав микробиоты кишечника. С другой стороны, учитывая особенности выбранной популяции (здоровые дети

в возрасте 12 мес) в данном исследовании такие различия маловероятны, так как маловероятно, что причиной ЖДА будет что-либо кроме пищевого дефицита железа. Исследование A. Dostal et al., изучавшее влияние сапплементации железа на микробиоту 6–11-летних детей ($n=73$) в Южной Африке, также не показало отличий состава кишечной микробиоты в зависимости от изначального состояния запасов железа [53].

В целом необходимо отметить, что результаты клинических исследований влияния дефицита железа на состав микробиоты крайне противоречивы [54], что в некоторой степени можно объяснить различиями в объекте и методах исследования.

Необходимо отметить, что связь запасов железа и микробиоты не является односторонней – не только содержание железа влияет на состав микробиоты, но и микробиота влияет на всасывание железа [55, 56]. Предполагаемым механизмом влияния является продукция лактата или короткоцепочечных жирных кислот, которые, изменяя кислотность содержимого кишечника, повышают растворимость железа и его доступность для всасывания [12, 57], а также продукция пара-гидроксибензилмолочной кислоты, которая восстанавливает трехвалентное железо до двухвалентного [58].

Таким образом, несомненным является факт влияния дефицита железа на микрофлору, особенно в период ее становления, однако данные исследований противоречивы, требуется проведение клинических исследований для решения этих противоречий.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено при поддержке Губернского гранта в области науки и техники за второе полугодие 2021 г. 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

1. Genetic modification of iron metabolism in mice affects the gut microbiota / K. Buhnik-Rosenblau, S. Moshe-Belizowski, Y. Danin-Poleg, E.G. Meyron-Holtz // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 25 (5). – P. 883–892.
2. *Fernández Real, J.M.* Iron influences on the Gut-Brain axis and development of type 2 diabetes / J.M. Fernández Real, J.M. Moreno-Navarrete, M. Manco // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2019. – Vol. 59 (3). – P. 443–449.
3. *Hooper, L.V.* Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota / L.V. Hooper, A.J. Macpherson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10 (3). – P. 159–169.
4. Gut microbiota elicits a protective immune response against malaria transmission / B. Yilmaz, S. Portugal, T.M. Tran [et al.] // *Cell*. – 2014. – Vol. 159 (6). – P. 1277–1289.
5. D-lactic Acidosis: Successful Suppression of D-lactate-Producing *Lactobacillus* by Probiotics / B. Yilmaz, S. Schibli, A.J. Macpherson, C. Sokollik // *Pediatrics*. – 2018. – Vol. 3. – P. e20180337.
6. Antibodies Set Boundaries Limiting Microbial Metabolite Penetration and the Resultant Mammalian Host Response / Y. Uchimura, T. Fuhrer, H. Li [et al.] // *Immunity*. – 2018. – Vol. 49 (3). – P. 545–559.
7. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease / E. Holmes, J.V. Li, T. Athanasiou [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2011. – Vol. 19 (7). – P. 349–359.
8. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism / M. Nieuwdorp, P.W. Gilljamse, N. Pai, L.M. Kaplan // *Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 146 (6). – P. 1525–1533.
9. Gut microbiota and iron: The Crucial actors in health and disease / B. Yilmaz, H. Li // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2018. – Vol. 11 (4). – P. 98.
10. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions / E. Org, B.W. Parks, J.W. Joo [et al.] // *Genome Res.* – 2015. – Vol. 25 (10). – P. 1558–1569.
11. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota / D. Rothschild, O. Weissbrod, E. Barkan [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 555 (7695) – P. 210–215.
12. Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective / G.A. Kortman, M. Raffatellu, D.W. Swinkels, H. Tjalsma // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 38 (6). – P. 1202–1234.
13. Patients developing inflammatory bowel disease have iron deficiency and lower plasma ferritin years before diagnosis: a nested case-control study / L. Widsbom, K. Ekblom, P. Karling, J. Hultdin // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 32 (9). – P. 1147–1153.
14. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia / F.P. Lai, Y.J. Yang // *Pediatr Neonatol.* – 2018. – Vol. 59 (1). – P. 48–52.
15. *Drury, K.E.* Association between atopic disease and anemia in US children / K.E. Drury, M. Schaeffer, J.I. Silverberg // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170 (1). – P. 29–34.
16. Impact of maternal, antenatal and birth-associated factors on iron stores at birth: data from a prospective maternal-infant birth cohort / E.K. McCarthy, L.C. Kenny, J.O.B. Hourihane [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 71 (6). – P. 782–787.
17. Prenatal metal concentrations and childhood cardio-metabolic risk using bayesian kernel machine regression to assess mixture and interaction effects / A. Kupscio, M.A. Kioumourtzoglou, A.C. Just [et al.] // *Epidemiology*. – 2019. – Vol. 30 (2). – P. 263–273.
18. Iron metabolism in obesity and metabolic syndrome / Á. González-Domínguez, F.M. Visiedo-García, J. Domínguez-Riscart [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (15). – P. 5529.
19. The role of Iron in type 1 Diabetes etiology: A systematic review of new evidence on a long-standing mystery / K.L. Søgaard, C. Ellervik, J. Svensson, S.U. Thorsen // *Rev. Diabet Stud.* – 2017. – Vol. 14 (2-3). – P. 269–278.
20. *Miranda, M.A.* Ironing out the details: Untangling dietary iron and genetic background in diabetes / M.A. Miranda, H.A. Lawson // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10 (10). – P. 1437.
21. Iron deficiency in colorectal cancer patients: a cohort study on prevalence and associations / M. Ploug, R. Kroijer, N. Qvist [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2020. – Vol. 23 (4). – P. 853–859.
22. *Weinberg, E.D.* The Lactobacillus anomaly: total iron abstinence / E.D. Weinberg // *Perspect. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 40 (4). – P. 578–583.
23. *Bezkorovainy, A.* Ferrous iron uptake by Bifidobacterium breve / A. Bezkorovainy, L. Solberg // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1989. – Vol. 20 (3). – P. 251–267.
24. *Barwinska-Sendra, A.* The role of intermetal competition and Mis-Metalation in metal toxicity / A. Barwinska-Sendra,

- K.J. Waldron // *Adv. Microb. Physiol.* – 2017. – Vol. 70. – P. 315–379.
25. Lau, C.K. Bacterial ferrous iron transport: the Feo system / C.K. Lau, K.D. Krewulak, H.J. Vogel // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2016. – Vol. 40 (2). – P. 273–298.
 26. Нюансы диагностики и лечения железодефицитной анемии / С.И. Сарсания, А.Л.Тихомиров, Е.В. Ночевкин, К.С. Тускаев // *Трудный пациент.* – 2012. – № 10 (2-3). – С. 23–33.
 27. Стенникова, О.В. Профилактика дефицитных по витаминам и минеральным веществам состояний у детей / О.В. Стенникова, Л.В. Левчук, Н.Е. Санникова // *Вопросы современной педиатрии.* – 2012. – Т. 11, № 11. – С. 56–60.
 28. Hider, R.C. Chemistry and biology of siderophores / R.C. Hider, X. Kong // *Nat. Prod. Rep.* – 2010. – Vol. 27 (5). – P. 637–657.
 29. Krewulak, K.D. Structural biology of bacterial iron uptake / K.D. Krewulak, H.J. Vogel // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1778 (9). – P. 1781–1804.
 30. Fleischhacker, A.S. Iron-containing transcription factors and their roles as sensors / A.S. Fleischhacker, P.J. Kiley // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2011. – Vol. 15 (2). – P. 335–341.
 31. Helmann, J.D. Specificity of metal sensing: iron and manganese homeostasis in *Bacillus subtilis* / J.D. Helmann // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289 (41). – P. 28112–28120.
 32. Pi, H. Ferrous iron efflux systems in bacteria / H. Pi, J.D. Helmann // *Metallomics.* – 2017. – Vol. 9 (7). – P. 840–851.
 33. Bibb, L.A. The ABC transporter HrtAB Confers resistance to hemin toxicity and is regulated in a hemin-Dependent manner by the ChrAS two-component system in *Corynebacterium diphtheria* / L.A. Bibb, M.P. Schmitt // *Journal of Bacteriology.* – 2010. – Vol. 192 (18). – P. 4606–4617.
 34. Inhibition of bacterial superoxide defense: a new front in the struggle between host and pathogen / S. Damo, W.J. Chazin, E.P. Skaar, T.E. Kehl-Fie // *Virulence.* – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 325–328.
 35. Rishi, G. HcpA: regulation of the master iron regulator / G. Rishi, D.F. Wallace, V.N. Subramaniam // *Biosci Rep.* – 2015. – Vol. 35 (3). – P. e00192.
 36. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis / L. Rosa, A. Cutone, M.S. Lepanto [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18 (9). – P. 1985.
 37. Микробные сидерофоры: строение, свойства и функции / И.В. Леонов, А.Ю. Миронов, И.В. Анашина [и др.] // *Астраханский медицинский журнал.* – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 24–37.
 38. FoxB of *Pseudomonas aeruginosa* functions in the utilization of the xenosiderophores ferrichrome, ferrioxamine B, and schizokinen: evidence for transport redundancy at the inner membrane / P.O. Cuív, D. Keogh, P. Clarke, M. O'Connell // *J. Bacteriol.* – 2007. – Vol. 189 (1). – P. 284–287.
 39. Gastrointestinal effects of single and repeated doses of ferrous sulphate in rats / G. Benoni, L. Cuzzolin, D. Zambri [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 1993. – Vol. 27 (1). – P. 73–80.
 40. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats / A. Dostal, C. Chassard, F.M. Hilty [et al.] // *J. Nutr.* – 2012. – Vol. 142 (2). – P. 271–277.
 41. Dietary iron variably modulates assembly of the intestinal microbiota in colitis-resistant and colitis-susceptible mice / M. Ellermann, R.Z. Gharaibeh, N. Maharshak [et al.] // *Gut. Microbes.* – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 32–50.
 42. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia / A. Soriano-Lerma, M. García-Burgos, M.J.M. Alférez [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2021. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-021-02645-6>. DOI: 10.1007/s00394-021-02645-6.
 43. Early-Life Iron Deficiency and Subsequent Repletion Alters Development of the Colonic Microbiota in the Pig / L.C. Knight, M. Wang, S.M. Donovan, R.N. Dilger // *Front Nutr.* – 2019. – Vol. 6. – P. 120.
 44. Dietary iron depletion at weaning imprints low microbiome diversity and this is not recovered with oral Nano Fe(III) / D.I. Pereira, M.F. Aslam, D.M. Frazer [et al.] // *Microbiologyopen.* – 2015. – Vol. 4 (1). – P. 12–27.
 45. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 83 p.
 46. A microbial perspective of human developmental biology / M.R. Charbonneau, L.V. Blanton, D.B. DiGiulio [et al.] // *Nature.* – 2016. – Vol. 535 (7610). – P. 48–55.
 47. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women / A. Santacruz, M.C. Collado, L. García-Valdés [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 104 (1). – P. 83–92.
 48. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India / R. Balamurugan, R.R. Mary, S. Chittaranjan [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 104 (7). – P. 931–934.
 49. Comparative analysis of the oral microbiota between iron-deficiency anaemia (IDA) patients and healthy individuals by high-throughput sequencing / R. Xi, R. Wang, Y. Wang [et al.] // *BMC Oral. Health.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 255.
 50. Salivary Microbiome Variation in Early Childhood Caries of Children 3-6 Years of Age and Its Association With Iron Deficiency Anemia and Extrinsic Black Stain / R. Han, J. Yue, H. Lin [et al.] // *Front Cell Infect. Microbiol.* – 2021. – Vol. – P. 11:628327.
 51. Iron deficiency anemia-related gut microbiota dysbiosis in infants and young children: A pilot study / A. Muleviciene, F. D'Amico, S. Turrone [et al.] // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* – 2018. – Vol. 65 (4). – P. 551–564.
 52. Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study / S. McClorry, N. Zavaleta, A. Llanos [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 108 (6). – P. 1238–1248.
 53. Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: a randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children / A. Dostal, J. Baumgartner, N. Riesen [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 112 (4). – P. 547–556.
 54. *Seyoum*, Y. Iron homeostasis in host and gut bacteria - a complex interrelationship / Y. Seyoum, K. Baye, C. Humblot // *Gut. Microbes.* – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 1–19.
 55. Dietary inulin affects the expression of intestinal enterocyte iron transporters, receptors and storage protein and alters the microbiota in the pig intestine / E. Tako, R.P. Glahn, R.M. Welch [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2008. – Vol. 99 (3). – P. 472–480.
 56. Iron Supplementation influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review / I.G. Rusu, R. Suharoschi, D.C. Vodnar [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (7). – P. 1993.
 57. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status / S.C. Vonderheid, L. Tussing-Humphreys, C. Park [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11 (12). – P. 2938.
 58. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus* fermentation related to host iron absorption / A. González, N. Gálvez, J. Martín [et al.] // *Food Chem.* – 2017. – Vol. 228. – P. 374–380.

REFERENCES

- Buhnik-Rosenblau K, Moshe-Belizowski S, Danin-Poleg Y, Meyron-Holtz EG. Genetic modification of iron metabolism in mice affects the gut microbiota. *Biometals*. 2012; 25 (5): 883-892. DOI: 10.1007/s10534-012-9555-5.
- Fernández Real JM, Moreno-Navarrete JM, Manco M. Iron influences on the Gut-Brain axis and development of type 2 diabetes. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59 (3): 443-449. DOI: 10.1080/10408398.2017.1376616.
- Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10 (3): 159-169. DOI: 10.1038/nri2710.
- Yilmaz B, Portugal S, Tran TM, Gozzelino R, Ramos S, Gomes J, Regalado A, Cowan PJ, d'Apice AJ, Chong AS, Doumbo OK, Traore B, Crompton PD, Silveira H, Soares MP. Gut microbiota elicits a protective immune response against malaria transmission. *Cell*. 2014; 159 (6): 1277-1289. DOI: 10.1016/j.cell.2014.10.053.
- Yilmaz B, Schibli S, Macpherson AJ, Sokollik C. D-lactic Acidosis: Successful Suppression of D-lactate-Producing *Lactobacillus* by Probiotics. *Pediatrics*. 2018; 142 (3): e20180337. DOI: 10.1542/peds.2018-0337.
- Uchimura Y, Fuhrer T, Li H, Lawson MA, Zimmermann M, Yilmaz B, Zindel J, Ronchi F, Sorribas M, Hapfelmeier S, Ganai-Vonarburg SC, Gomez de Agüero M, McCoy KD, Sauer U, Macpherson AJ. Antibodies Set Boundaries Limiting Microbial Metabolite Penetration and the Resultant Mammalian Host Response. *Immunity*. 2018; 49 (3): 545-559.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.08.004.
- Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafian H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol*. 2011; 19 (7): 349-359. DOI: 10.1016/j.tim.2011.05.006.
- Nieuwdorp M, Gillijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology*. 2014; 146 (6): 1525-1533. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.008.
- Yilmaz B, Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11 (4): 98. DOI: 10.3390/ph11040098.
- Org E, Parks BW, Joo JW, Emert B, Schwartzman W, Kang EY, Mehrabian M, Pan C, Knight R, Gunsalus R, Drake TA, Eskin E, Lusa AJ. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res*. 2015; 25 (10): 1558-1569. DOI: 10.1101/gr.194118.115.
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, Costea PI, Godneva A, Kalka IN, Bar N, Shilo S, Lador D, Vila AV, Zmora N, Pevsner-Fischer M, Israeli D, Kosower N, Malka G, Wolf BC, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, Weinberger A, Halpern Z, Carmi S, Fu J, Wijmenga C, Zhernakova A, Elinav E, Segal E. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018; 555 (7695): 210-215. DOI: 10.1038/nature25973.
- Kortman GA, Raffatellu M, Swinkels DW, Tjalsma H. Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective. *FEMS Microbiol Rev*. 2014; 38 (6): 1202-1234. DOI: 10.1111/1574-6976.12086.
- Widbom L, Ekblom K, Karling P, Hultdin J. Patients developing inflammatory bowel disease have iron deficiency and lower plasma ferritin years before diagnosis: a nested case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 32 (9): 1147-1153. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001816.
- Lai FP, Yang YJ. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia. *Pediatr Neonatol*. 2018; 59 (1): 48-52. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.01.004.
- Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr*. 2016; 170 (1): 29-34. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.3065.
- McCarthy EK, Kenny LC, Hourihane JOB, Irvine AD, Murray DM, Kiely ME. Impact of maternal, antenatal and birth-associated factors on iron stores at birth: data from a prospective maternal-infant birth cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2017; 71 (6): 782-787. DOI: 10.1038/ejcn.2016.255.
- Kupsco A, Kioumourtoglou MA, Just AC, Amarasiriwardena C, Estrada-Gutierrez G, Cantoral A, Sanders AP, Braun JM, Svensson K, Brennan KJM, Oken E, Wright RO, Baccarelli AA, Téllez-Rojo MM. Prenatal Metal Concentrations and Childhood Cardiometabolic Risk Using Bayesian Kernel Machine Regression to Assess Mixture and Interaction Effects. *Epidemiology*. 2019; 30 (2): 263-273. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000962.
- González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5529. DOI: 10.3390/ijms21155529.
- Søgaard KL, Ellervik C, Svensson J, Thorsen SU. The Role of Iron in Type 1 Diabetes Etiology: A Systematic Review of New Evidence on a Long-Standing Mystery. *Rev Diabet Stud*. 2017; 14 (2-3): 269-278. DOI: 10.1900/RDS.2017.14.269.
- Miranda MA, Lawson HA. Ironing out the Details: Untangling Dietary Iron and Genetic Background in Diabetes. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1437. DOI: 10.3390/nu10101437.
- Ploug M, Kroijer R, Qvist N, Lindahl CH, Knudsen T. Iron deficiency in colorectal cancer patients: a cohort study on prevalence and associations. *Colorectal Dis*. 2020 Nov 30. DOI: 10.1111/codi.15467. Naoum FA. Iron deficiency in cancer patients. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016; 38 (4): 325-330. DOI: 10.1016/j.bjhh.2016.05.009.
- Weinberg ED. The *Lactobacillus* anomaly: total iron abstinence. *Perspect Biol Med*. 1997; 40 (4): 578-583. DOI: 10.1353/pbm.1997.0072.
- Bezkorovainy A, Solberg L. Ferrous iron uptake by *Bifidobacterium breve*. *Biol Trace Elem Res*. 1989; 20 (3): 251-267. DOI: 10.1007/BF02917440.
- Barwinska-Sendra A, Waldron KJ. The Role of Intermetal Competition and Mis-Metalation in Metal Toxicity. *Adv Microb Physiol*. 2017; 70: 315-379. DOI: 10.1016/bs.ampbs.2017.01.003
- Lau CK, Krewulak KD, Vogel HJ. Bacterial ferrous iron transport: the Feo system. *FEMS Microbiol Rev*. 2016; 40 (2): 273-298. DOI: 10.1093/femsre/fuv049.
- Sarsaniya SI, Tihomirov AL, Nochevkin EV, Tuskaev KS. Njuansy diagnostiki i lechenija zhelezodeficitnoj anemii [Nuances of diagnosis and treatment of siderotic anemia]. *Trudnyj pacient [Difficult Patient]*. 2012; 10 (2-3): 23-33.
- Stennikova OV, Levchuk LV, Sannikova NE. Profilaktika deficitnyh po vitaminam i mineral'nym veshhestvam sostojanij u detej [Prophylaxis of vitamin and mineral deficits in children]. *Voprosy sovremennoj pediatrii [Current Pediatrics]*. 2012; 11 (1): 56-60.
- Hider RC, Kong X. Chemistry and biology of siderophores. *Nat Prod Rep*. 2010; 27 (5): 637-657. DOI: 10.1039/b906679a.
- Krewulak KD, Vogel HJ. Structural biology of bacterial iron uptake. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 1778 (9): 1781-804. DOI: 10.1016/j.bbamem.2007.07.026.
- Fleischhacker AS, Kiley PJ. Iron-containing transcription factors and their roles as sensors. *Curr Opin Chem Biol*. 2011; 15 (2): 335-341. DOI: 10.1016/j.cbpa.2011.01.006.
- Helmann JD. Specificity of metal sensing: iron and manganese homeostasis in *Bacillus subtilis*. *J Biol*

- Chem. 2014; 289 (41): 28112-28120. DOI: 10.1074/jbc.R114.587071
32. Pi H, Helmann JD. Ferrous iron efflux systems in bacteria. *Metallomics*. 2017; 9 (7): 840-851. DOI: 10.1039/c7mt00112f
 33. Lori A Bibb, Michael P Schmitt. The ABC Transporter HrtAB Confers Resistance to Hemin Toxicity and Is Regulated in a Hemin-Dependent Manner by the ChrAS Two-Component System in *Corynebacterium diphtheria*. *Journal of Bacteriology*. 2010; 192 (18): 4606-4617. DOI: 10.1128/JB.00525-10
 34. Damo S, Chazin WJ, Skaar EP, Kehl-Fie TE. Inhibition of bacterial superoxide defense: a new front in the struggle between host and pathogen. *Virulence*. 2012; 3 (3): 325-328. DOI: 10.4161/viru.19635.
 35. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hcpidin: regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep*. 2015; 35 (3): e00192. DOI: 10.1042/BSR20150014.
 36. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (9): 1985. DOI: 10.3390/ijms18091985.
 37. Leonov VV, Mironov AYu, Anan'ina IV, Rubalskaya EE, Sentyurova LG. Mikrobnye siderofory: stroenie, svojstva i funkcii [Siderophores of microbes: structure, properties and functions]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan medical journal]*. 2016; 11 (4): 24-37.
 38. Cuív PO, Keogh D, Clarke P, O'Connell M. FoxB of *Pseudomonas aeruginosa* functions in the utilization of the xenosiderophores ferrichrome, ferrioxamine B, and schizokinen: evidence for transport redundancy at the inner membrane. *J Bacteriol*. 2007; 189 (1): 284-287. DOI: 10.1128/JB.01142-06.
 39. Benoni G, Cuzzolin L, Zambrieri D, Donini M, Del Soldato P, Caramazza I. Gastrointestinal effects of single and repeated doses of ferrous sulphate in rats. *Pharmacol Res*. 1993; 27 (1): 73-80. DOI: 10.1006/phrs.1993.1007.
 40. Dostal A, Chassard C, Hilty FM, Zimmermann MB, Jaeggi T, Rossi S, Lacroix C. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. *J Nutr*. 2012; 142 (2): 271-277. DOI: 10.3945/jn.111.148643
 41. Ellermann M, Gharaibeh RZ, Maharshak N, et al. Dietary iron variably modulates assembly of the intestinal microbiota in colitis-resistant and colitis-susceptible mice. *Gut Microbes*. 2020; 11 (1): 32-50. DOI: 10.1080/19490976.2019.1599794
 42. Soriano-Lerma A, García-Burgos M, Alférez MJM, et al. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia [published online ahead of print, 2021 Aug 12]. *Eur J Nutr*. 2021. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-021-02645-6> DOI: 10.1007/s00394-021-02645-6
 43. Knight LC, Wang M, Donovan SM, Dilger RN. Early-Life Iron Deficiency and Subsequent Repletion Alters Development of the Colonic Microbiota in the Pig. *Front Nutr*. 2019; 6: 120. DOI: 10.3389/fnut.2019.00120
 44. Pereira DI, Aslam MF, Frazer DM, et al. Dietary iron depletion at weaning imprints low microbiome diversity and this is not recovered with oral Nano Fe(III). *Microbiologopen*. 2015; 4 (1): 12-27. DOI: 10.1002/mbo3.213
 45. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2017; 83 p.
 46. Charbonneau MR, Blanton LV, DiGiulio DB, et al. A microbial perspective of human developmental biology. *Nature*. 2016; 535 (7610): 48-55. DOI: 10.1038/nature18845
 47. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, Segura MT, Martín-Lagos JA, Anjos T, Martí-Romero M, Lopez RM, Florido J, Campoy C, Sanz Y. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr*. 2010; 104 (1): 83-92. DOI: 10.1017/S0007114510000176.
 48. Balamurugan R, Mary RR, Chittaranjan S, Jancy H, Shobana Devi R, Ramakrishna BS. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. *Br J Nutr*. 2010; 104 (7): 931-934. DOI: 10.1017/S0007114510001637.
 49. Xi R, Wang R, Wang Y, et al. Comparative analysis of the oral microbiota between iron-deficiency anaemia (IDA) patients and healthy individuals by high-throughput sequencing. *BMC Oral Health*. 2019; 19 (1): 255. DOI: 10.1186/s12903-019-0947-6;
 50. Han R, Yue J, Lin H, et al. Salivary Microbiome Variation in Early Childhood Caries of Children 3-6 Years of Age and Its Association With Iron Deficiency Anemia and Extrinsic Black Stain. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 628327. DOI: 10.3389/fcimb.2021.628327
 51. Muleviciene A, D'Amico F, Turrone S, Candela M, Jankauskiene A. Iron deficiency anemia-related gut microbiota dysbiosis in infants and young children: A pilot study. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2018; 65 (4): 551-564. DOI: 10.1556/030.65.2018.045.
 52. McClorry S, Zavaleta N, Llanos A, Casapia M, Lönnerdal B, Slupsky CM. Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108 (6): 1238-1248. DOI: 10.1093/ajcn/nqy249
 53. Dostal A, Baumgartner J, Riesen N, et al. Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: a randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children. *Br J Nutr*. 2014; 112 (4): 547-556. DOI: 10.1017/S0007114514001160
 54. Seyoum Y, Baye K, Humblot C. Iron homeostasis in host and gut bacteria - a complex interrelationship. *Gut Microbes*. 2021; 13 (1): 1-19. DOI: 10.1080/19490976.2021.1874855
 55. Tako E, Glahn RP, Welch RM, Lei X, Yasuda K, Miller DD. Dietary inulin affects the expression of intestinal enterocyte iron transporters, receptors and storage protein and alters the microbiota in the pig intestine. *Br J Nutr*. 2008; 99 (3): 472-80. DOI: 10.1017/S0007114507825128.
 56. Rusu IG, Suharoschi R, Vodnar DC, Pop CR, Socaci SA, Vulturar R, Istrati M, Moroşan I, Fărcaş AC, Kerezsi AD, Mureşan CI, Pop OL. Iron Supplementation Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 1993. DOI: 10.3390/nu12071993.
 57. Vonderheid SC, Tussing-Humphreys L, Park C, Pauls H, OjiNjideka Hemphill N, LaBomascus B, McLeod A, Koenig MD. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status. *Nutrients*. 2019; 11 (12): 2938. DOI: 10.3390/nu11122938.
 58. González A, Gálvez N, Martín J, Reyes F, Pérez-Victoria I, Dominguez-Vera JM. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem*. 2017; 228: 374-380. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008

АКТУАЛЬНЫЙ ВЗГЛЯД НА ПЕРВИЧНУЮ ПРОФИЛАКТИКУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (обзор современных рекомендаций)

ЧУЛКОВ ВАСИЛИЙ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0952-6856; докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454016, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: vschulkov@rambler.ru

СИНЕГЛАЗОВА АЛЬБИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7951-0040; докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8(952)041-10-01, e-mail: sineglazovaav@mail.ru

КОНАШОВ ВЛАДИСЛАВ АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1905-9155; студент IV курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454016, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: konashov74@bk.ru

СЕДОВА АНАСТАСИЯ ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0253-5231; студентка IV курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454016, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: nastushasedova1999@yandex.ru

ФИНК АРТУР ЕВГЕНЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9776-0166; студент IV курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, 454016, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: finkartur@icloud.com

Реферат. Цель исследования – анализ современных рекомендаций и исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. **Материал и методы.** Проведен обзор актуальных основополагающих работ по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включая обсуждение нерешенных вопросов, новых подходов и дополнительных преимуществ коррекции факторов риска посредством изменения образа жизни и применения лекарственных препаратов, включая аспирин. **Результаты и их обсуждение.** Бремя сердечно-сосудистых заболеваний можно уменьшить путем первичной профилактики, что является важным приоритетом в области здравоохранения. Эффективность вмешательств определяется рациональностью модификации факторов риска, которая постоянно совершенствуется с изменением профиля населения планеты и появлением новых научно обоснованных подходов по оценке риска и профилактике, в частности у пациентов пожилого и старческого возраста. Анализ международных и отечественных рекомендаций показывает единую позицию экспертов относительно необходимости отказа от курения и важности физических упражнений. В то же время активно изучаются кардиоваскулярные эффекты различных диет, ведение пациентов с избыточным весом, артериальной гипертензией и дислипидемией, в том числе на фоне коморбидности и в возрастном аспекте. По коррекции последних факторов, а также назначению аспирина имеются отличия в американских и европейских рекомендациях. **Выводы.** Первичная профилактика продолжает активно изучаться. С появлением результатов новых крупных исследований происходит лучшее понимание инструментов, с помощью которых мы можем оценить и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Персонализированный подход, применение новых актуальных шкал стратификации сердечно-сосудистого риска, немедикаментозная коррекция и обоснованная фармакотерапия лежат в основе эффективной первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: первичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, SCORE 2, SCORE 2-OP, пожилой и старческий возраст, аспирин, артериальная гипертензия.

Для ссылки: Актуальный взгляд на первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (обзор современных рекомендаций) / В.С. Чулков, А.В. Синеглазова, В.А. Коначов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.113–123. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).113-123.

A CURRENT PERSPECTIVE ON PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES (review of current guidelines)

CHULKOV VASILY S., ORCID ID: 0000-0002-0952-6856; SCOPUS Author ID: 55246314800; D. Med. Sci., associate professor, professor of the Department of internal medicine of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, e-mail: vschulkov@rambler.ru

SINEGLAZOVA ALBINA V., ORCID ID: 0000-0002-7951-0040; D. Med. Sci., associate professor, the Head of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-952-041-10-01, e-mail: sineglazovaav@mail.ru

KONASHOV VLADISLAV A., ORCID ID: 0000-0002-1905-9155; 4-th year student of Faculty of general medicine of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, e-mail: konashov74@bk.ru

SEDOVA ANASTASIA D., ORCID ID: 0000-0002-0253-5231; 4-th year student of Faculty of general medicine of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, e-mail: nastushasedova1999@yandex.ru

FINK ARTUR E., ORCID ID: 0000-0002-9776-0166; 4-th year student of Faculty of general medicine of South-Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, e-mail: finkartur@icloud.com

Abstract. Aim. The aim of the study was to analyze current guidelines and studies on primary prevention of cardiovascular diseases. **Material and methods.** A review of current seminal work on primary prevention of cardiovascular disease, including discussion of unresolved issues, new approaches, and the added benefits of correcting risk factors through lifestyle changes and the use of medications, including aspirin, was conducted. **Results and discussion.** The burden of cardiovascular diseases can be reduced by primary prevention, which is an important public health priority. The

effectiveness of interventions is determined by the rationality of modifying risk factors, which is constantly improving with the changing profile of the world's population and the emergence of new evidence-based approaches to risk assessment and prevention, particularly in elderly patients. Analysis of international and national recommendations shows a unified position of experts on the need for smoking cessation and the importance of exercise. At the same time, the cardiovascular effects of different diets, management of patients with excessive weight, arterial hypertension and dyslipidemia, including comorbidity and age, are being actively studied. There are differences in the U.S. and European guidelines regarding the correction of the latter factors, as well as the prescription of aspirin. **Conclusion.** Primary prevention continues to be actively studied. With the emergence of new large studies, there is a better understanding of the tools with which we can assess and reduce cardiovascular risk. A personalized approach, the use of new relevant cardiovascular risk stratification scales, nonmedicinal correction, and evidence-based pharmacotherapy underlie effective primary prevention of cardiovascular diseases.

Key words: primary prevention, cardiovascular diseases, risk factors, SCORE 2, SCORE 2-OP elderly and senile age, aspirin, arterial hypertension.

For reference: Chulkov VS, Sineglazova AV, Konashov VA, Sedova AD, Fink AE. A current perspective on primary prevention of cardiovascular diseases (review of current guidelines). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 113-123. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).113-123.

Введение. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инсульт и артериальная гипертензия) остается высокой во всем мире и увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. На сегодняшний день в развитии кардиоваскулярной патологии доказана роль ряда биологических и поведенческих факторов риска [1, 2]. Эти данные составляют основу мероприятий первичной сердечно-сосудистой профилактики. Особая роль принадлежит профилактике и/или коррекции модифицируемых поведенческих факторов риска, включающих использование специальных рационов питания, регулярные физические упражнения и отказ от курения сигарет. Что, в свою очередь, может

потенциально повлиять на формирование и/или коррекцию биологических факторов кардиоваскулярного риска, таких как избыточная масса тела/ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и артериальная гипертензия (АГ) (табл. 1).

Несмотря на наличие безусловных доказательств роли факторов риска в кардиоваскулярной заболеваемости, подходы к их модификации продолжают активно изучаться. Для чего есть ряд значимых оснований. Общеизвестно, что население планеты стареет и одновременно с этим появляется новая когорта пациентов, имеющая помимо накопившейся коморбидной патологии возрастассоциированные состояния. До послед-

Таблица 1

Факторы, повышающие риск сердечно-сосудистых заболеваний

Table 1

Factors that increase the risk of cardiovascular disease

Семейный анамнез ранних ССЗ (мужчины <55 лет; женщины <65 лет)
Первичная умеренная гиперхолестеринемия [ХС ЛПНП –160–189 мг/дл (4,1–4,8 ммоль/л); ХС не ЛПВП –190–219 мг/дл (4,9–5,6 ммоль/л)]*
Метаболический синдром [увеличенная окружность талии (по этически приемлемым точкам определения), увеличенные ТГ (> 150 мг/дл [1,7 ммоль/л]), повышенное артериальное давление, повышенный уровень глюкозы и низкий уровень ХС ЛПВП [<40 мг/дл (0,45 ммоль/л) у мужчин; <50 мг/дл (0,5 ммоль/л) у женщин; наличие 3 критериев позволяет поставить диагноз]
ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации 15–59 мл/мин/1,73м ² с или без альбуминурии; не проводились диализ или трансплантация почки)
Хронические воспалительные состояния, такие как псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка или ВИЧ/СПИД
Преждевременная менопауза в анамнезе (до 40 лет) и состояния, связанные с беременностью, которые увеличивают риск развития АССЗ в более позднем возрасте (например, преэклампсия)
Этническая принадлежность «высокого риска» (например, южноазиатское происхождение)
Липиды/биомаркеры, связанные с повышенным риском АССЗ
Стойко повышенная* первичная гипертриглицеридемия [≥ 175 мг/дл (2 ммоль/л)]
Если измерено: 1. Повышенный СРБ высокочувствительный (≥ 2,0 мг/л). 2. Повышенный липопротеин (а); относительным показанием для его измерения является семейный анамнез преждевременного АССЗ. ЛП(а) ≥ 50 мг/дл или ≥ 125 нмоль/л является фактором, увеличивающим риск, особенно при высоких концентрациях. 3. Повышенный апоВ [≥ 130 мг/дл (3,4 ммоль/л)]; относительным показанием для его измерения является ТГ ≥ 200 мг/дл (2,3 ммоль/л). Концентрация ≥ 130 мг/дл (1,5 ммоль/л) соответствует ХС ЛПНП > 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) и является фактором, увеличивающим риск. 4. Лодыжечно-плечевой индекс <0,9

Примечание: * оптимально три определения. АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, апоВ – апо-липопротеин В, ЛП(а) – липопротеин (а), СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды, ХБП – хроническая болезнь почек, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

него времени существовало ограниченное число исследований, посвященных профилактике в этой группе лиц, и доказательная база только начинает формироваться, что нашло отражение в последних рекомендациях [2]. Изменяется и структура факторов риска в общей популяции, что во многом связано с техногенно-обусловленным глобальным изменением образа жизни, пандемией ожирения и ранней коморбидностью. Это влечет за собой более активную интеграцию медикаментозных методов уже на этапе первичной профилактики.

Диета. Роли питания в развитии сердечно-сосудистой патологии и ассоциированной с ней смертности посвящено большое число исследований. В частности, изучалось использование низкокалорийных подсластителей, рационов с высоким и низким содержанием углеводов, очищенных зерен, трансжиров, насыщенных жиров, натрия и красного мяса.

По данным обсервационных исследований с более низким риском смертности вне зависимости от причины были связаны растительные и средиземноморские диеты, включающие повышенное потребление фруктов, орехов, овощей, бобовых и животного белка (предпочтительно рыбы). Позиция по соблюдению средиземноморской диеты в целях первичной профилактики остается актуальной и в последней версии Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. В исследовании PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), в котором рандомизированные участники придерживались средиземноморской диеты с добавлением либо оливкового масла экстра-класса, либо орехов, было продемонстрировано снижение инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности на 30 и 28% соответственно [3].

Сравнение диет в зависимости от происхождения белков (когорта Adventist Health Study-2) показало, что потребление мяса было связано с увеличением уровня смертности на 61%, тогда как замена мяса орехами и семенами приводила к сокращению смертности на 40% [4]. Употребление сладких и искусственно подслащенных напитков коррелировало с повышением частоты СД 2-го типа и ССЗ. При этом частота диабета при их ежедневном приеме увеличивалась на 20% [5]. В крупных когортных исследованиях продемонстрировано, что потребление добавленного сахара в количестве более 10% суточных калорий было связано с увеличением уровня смертности [6]. Употребление соков и подслащенных напитков, рафинированного зерна, картофеля и сладостей привело к большему увеличению случаев коронарных событий по сравнению с диетой, содержащей повышенное количество продуктов животного происхождения [7, 8].

Негативное влияние южной диеты, состоящей из большего количества жареной пищи, жиров, субпродуктов и обработанного мяса (любое мясо, которое было модифицировано либо для улучшения его вкуса, либо для продления срока годности), а также напитков, подслащенных сахаром, было продемонстрировано в исследовании REGARDs (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke). Риски

для здоровья, включая риск сердечных заболеваний, увеличивался на 56%, а риск инсульта – на 30% [6].

Важно обратить внимание и на исследования, посвященные влиянию диет с низким содержанием углеводов и высоким потреблением животных жиров и белков. В ряде работ показано, что они были связаны с увеличением показателей сердечно-сосудистой и некардиальной смертности. Так, в одном из метаанализов низкоуглеводные диеты ассоциировались с повышением риска сердечно-сосудистой смертности и общей смерти вне зависимости от этиологического фактора на 31% [9]. Популяционные данные исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) продемонстрировали увеличение смертности на 18% при низкоуглеводных диетах с использованием белка и жира животного происхождения (например, ягненка, говядины, свинины, курицы) в отличие от растительных протеина и жиров (например, овощи, орехи, арахис, масло, цельнозерновой хлеб), потребление которых ассоциировалось с более низким уровнем смертности. Кроме того, исследователи ARIC отметили увеличение уровня смертности на 23% при рационе питания с высоким содержанием углеводов [10].

Таким образом, наиболее оптимальной для первичной сердечно-сосудистой профилактики является сбалансированная диета, включающая достаточное потребление овощей, фруктов, орехов, цельного зерна, нежирного растительного или животного белка и рыбы с минимизацией потребления трансжиров, красного мяса (в том числе переработанного красного мяса), рафинированных углеводов и сладких напитков.

Физическая активность. Существует постоянная обратная зависимость «доза-реакция» между уровнем физической активности (от умеренной до высокой) и сердечно-сосудистыми событиями, смертельными исходами [11, 12]. Для снижения риска ССЗ следует рекомендовать всем взрослым заниматься по меньшей мере 150 мин/нед аэробными физическими упражнениями средней интенсивности или как альтернатива – 75 мин в неделю аэробной (физической) активностью высокой интенсивности (или эквивалентной комбинацией умеренной и высокой активности). Более короткие по продолжительности упражнения, возможно, имеют такую же ценность (например, тренировки по 10 мин или более) [13, 14, 15]. Дополнительное снижение риска ССЗ происходит у тех, кто достигает более высокого уровня аэробной физической активности (более 300 мин в неделю аэробной физической активности умеренной интенсивности или 150 минут в неделю аэробной физической активности высокой интенсивности) [13]. Следует проявлять осторожность, рекомендуя очень высокие уровни физической активности, поскольку может произойти снижение добавочного преимущества. Хотя, по-видимому, не существует нижнего предела количества физической активности, следует приложить все усилия для достижения достижения минимального рекомендуемого количества физической активности всеми взрослыми [16], включая пациентов с ожирением и СД 2-го типа [17, 18]. Позитивный эффект интенсив-

ного вмешательства в образ жизни в данной группе больных продемонстрирован в исследовании Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) [17]. Несмотря на отсутствие различий в частоте сердечно-сосудистых событий, группа интенсивного воздействия имела значительную положительную модификацию факторов риска, в том числе улучшение показателей углеводного и липидного обмена, уменьшение апноэ сна, повышение чувствительности к инсулину, уменьшение жировой инфильтрации печени, частоты обнаружения заболеваний почек и др.

Курение. Распространенность потребления табака в России как в общей популяции, так и у лиц высокого риска и больных ишемической болезнью сердца (ИБС) сохраняется на высоком уровне, хотя за последние 10 лет произошло существенное уменьшение числа курящих мужчин [15]. Однако, по данным одного из последних обзоров, в 2019 г. глобальная распространенность курения составляла 33,5% среди мужчин и 6,8% среди женщин [19]. В Соединенных Штатах Америки треть смертей от ССЗ у лиц старше 35 лет связана с курением [20]. Курение сигарет является причиной 50% всех предотвратимых смертей среди курильщиков, причем половина из них связана с ССЗ. Риск ССЗ у курильщиков моложе 50 лет в 5 раз выше, чем у некурящих. Продолжительное курение более опасно для женщин, чем для мужчин [2]. Риск ССЗ увеличивается даже у тех, кто является пассивным курильщиком. На сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что курение меньшего количества сигарет в день снижает риск ССЗ. Отказ от курения – это наиболее экономически эффективное вмешательство, которое можно предпринять в рамках первичной профилактики для снижения риска ССЗ. Следовательно, абсолютно все руководства придерживаются этой рекомендации [1, 2, 13, 15]. Фармакотерапия, включающая заместительную никотиновую терапию и бупроприон (ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина), примерно на 80% повышает вероятность отказа от табакокурения по сравнению с плацебо. Варениклин (частичный агонист никотина) удваивает шанс воздержания от табакокурения. При этом более раннее назначения относительно возможной связи между его назначением и серьезными нервно-психическими расстройствами были опровергнуты [21]. В недавнем кохрановском обзоре было обнаружено, что усиление поведенческой поддержки в качестве дополнения к фармакотерапии для прекращения курения, вероятно, увеличивает шансы на успех на 10–20% по сравнению с незначительной поведенческой поддержкой или ее отсутствием [22]. Важно помнить, что некоторые виды бездымного табака также связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском и доводить эту информацию до пациентов [2].

Ожирение и избыточная масса тела. По данным ВОЗ (2016), распространенность ожирения среди мужчин составляет 11%, среди женщин – 15%, а избыточную массу тела среди взрослых старше 18 лет имеют 39% (39% мужчин и 40% женщин) [23]. В Российской Федерации, по данным исследования NATION (первое национальное эпидемиологическое

кросс-секционное исследование, основной целью которого было изучение распространенности СД 2-го типа у взрослого населения России), распространенность избыточной массы тела составила 62,0%, ожирения – 26,2% [24]. Установлена линейная связь между индексом массы тела (ИМТ) и смертностью у некурящих и J-образная зависимость у когда-либо куривших. Смертность от всех причин была самой низкой при ИМТ 20–25 кг/м² у практически здоровых людей [2]. Таким образом, на сегодняшний день признанным фактором риска является повышение ИМТ более 25 кг/м².

Тем не менее активно обсуждается вопрос о наличии метаболически здорового фенотипа ожирения. В метаанализах ряда исследований было обнаружено, что при сопоставимом ИМТ риск ССЗ и смертности был значительно выше (~150%) у субъектов с метаболически нездоровым ожирением по сравнению с субъектами с метаболически здоровым ожирением [25]. Это может быть связано также с тем, что метаболически нездоровый фенотип в большей степени связан с другими факторами риска и метаболическими изменениями [25, 26, 27].

Рекомендации по лечению ожирения у взрослых делают акцент на комплексные программы по модификации образа жизни на протяжении 6 мес и более, включающие в себя низкокалорийную диету (800–1500 ккал/день) и увеличение физической активности. Также предлагается использовать программы поддержки потери веса при непосредственном контакте с пациентом или по телефону, что обеспечит общение с обученным интервенционистом не менее одного раза в месяц. Это поможет пациентам поддерживать высокий уровень физической активности (200–300 мин в неделю), контролировать массу тела, как минимум, еженедельно и придерживаться низкокалорийной диеты [28, 29]. Использование одобренных фармакологических методов лечения и бариатрической хирургии может играть роль в снижении веса для определенной группы пациентов [2, 30]. Руководства по первичной профилактике ССЗ поощряют принятие должных мер по улучшению образа жизни при избыточном весе и ожирении [1, 2]. Мероприятия по снижению веса следует проводить с осторожностью и максимально индивидуальным подходом, чтобы избежать неблагоприятных последствий, таких как потеря мышечной массы, развитие слабости и нутритивного дефицита, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Это на сегодняшний день тем более актуально, что старческая астения является самостоятельным фактором, ассоциированным с сердечно-сосудистой летальностью [2]. Следовательно, рекомендации по ведению пациентов пожилого и старческого возраста с ожирением отличаются от мер для общей популяции.

Нарушения липидного обмена. Не вызывает сомнений независимый вклад атерогенных дислипидемий в сердечно-сосудистую смертность [31]. Причинная роль ХС ЛПНП и других атерогенных липопротеинов, содержащих апоВ, в развитии ССЗ неоднократно продемонстрирована в исследованиях. Относительное снижение риска ССЗ про-

порционально абсолютной величине изменения ХС ЛПНП, независимо от применяемых таргетных гиполипидемических препаратов [2]. Это обуславливает последовательное ужесточение подходов к целевым уровням ХС ЛПНП.

Актуальные европейские шкалы оценки кардиоваскулярного риска (SCORE 2 и SCORE 2-OP) основаны на оценке уровня ХС не-ЛПВП. Этот показатель включает в себя все атерогенные липопротеины и рассчитывается по формуле: общий холестерин – ХС ЛПВП. Считается, что связь между ХС не-ЛПВП и сердечно-сосудистым риском так же сильна, как взаимосвязь с ХС ЛПНП [2]. ХС ЛПВП обратно пропорционально связан с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Однако на сегодняшний день отсутствуют научно обоснованные доказательства снижения кардиоваскулярного риска при медикаментозном повышении уровня ХС ЛПВП в плазме. В то же время исходно очень высокий уровень ХС ЛПВП может сигнализировать о повышенном сердечно-сосудистом риске [2].

Несмотря на то что статины и другие гиполипидемические препараты значительно снижают частоту серьезных сосудистых событий независимо от возраста, прямых доказательств пользы статинов в первичной профилактике меньше. В возрасте до 70 лет статины рекомендуются для первичной профилактики в зависимости от уровня риска.

Лицам старше 70 лет гиполипидемические препараты могут быть рекомендованы при (очень) высоком риске. Однако при их назначении необходимо учитывать наличие модификаторов риска, старческой астении и мышечных симптомов, предполагаемую пользу, сопутствующие заболевания и риск полипрагмазии. По поводу целевых показателей ХС ЛПНП в этой группе пациентов единой точки зрения не существует. Это объясняется отсутствием полноценной доказательной базы. Медицинское сообщество находится в ожидании результатов исследования по первичной профилактике у пожилых пациентов STAREE (STatin Therapy for Reducing Events in the Elderly; регистрация на Clinictrials.gov: NCT02099123) [2].

Артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из основных факторов риска ССЗ, а в недавних исследованиях названа ведущей причиной глобальной преждевременной смертности, включая смерть от ССЗ [31]. В настоящее время существуют различные позиции в европейских и американских рекомендациях в отношении диагностики и лечения АГ, прежде всего, в пороговых и целевых значениях артериального давления (АД) [32, 33]. Изменения в последних рекомендациях ACC/AHA связаны с результатами метаанализов, одним из которых явилось исследование SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), демонстрирующее снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний при достижении более низких уровней АД [34]. Данная позиция подтверждается и другим сетевым метаанализом, в котором было показано, что агрессивное снижение систолического и диастолического АД приводит к дальнейшему сокращению случаев ССЗ [35]. Рекомендации же Европейского

общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии (ESC/ESH) основываются на снижении кардиоваскулярного риска за счет активных вмешательств в группах высокого риска, а не столько в достижении более низких уровней АД, которое может ассоциироваться с последующим увеличением негативных последствий [34]. Абсолютная польза от снижения систолического АД (САД) зависит от абсолютного риска и абсолютного снижения САД, за исключением того, что нижние пределы САД устанавливаются соображениями переносимости и безопасности. Ведение определяется категорией артериальной гипертензии в зависимости от уровня повышения АД, определяемого в соответствии с офисным АД и амбулаторным мониторингом АД или средними значениями АД в домашних условиях [2]. Важно отметить, что алгоритм SCORE 2 не может использоваться для пациентов с вторичными артериальными гипертензиями [2]. Для ответа на спорные вопросы о целевых значениях АД в настоящее время проводится исследование ESC-CHL-SHOT, результаты которого с нетерпением ждут многие эксперты в этой области [36].

Рекомендуемый целевой уровень систолического АД зависит от возраста пациента и сопутствующих заболеваний [2]. Для молодых (18–69 лет) он составляет 120–130 мм рт.ст., для пациентов в возрасте ≥ 70 лет 130–140 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости. Это изменение целевого диапазона АД для пожилых людей основано на новых данных о безопасном достижении указанных уровней АД у большинства представителей старшего поколения, а также значительном снижении риска тяжелого инсульта, сердечной недостаточности и кардиоваскулярной смертности. Тем не менее для очень старых людей (>80 лет) и лиц со старческой астенией нет достоверных данных о необходимости достижения строгих целевых значений АД. Что связано, в том числе, с плохой переносимостью рекомендованного целевого диапазона АД или побочными эффектами.

Сахарный диабет (СД). СД 1-го типа, СД 2-го типа и предиабет являются независимыми факторами кардиоваскулярного риска. Сахарный диабет в 2–4 раза повышает смертность от ССЗ вне зависимости от наличия дополнительных факторов риска [2, 37, 38]. Женщины с СД 2-го типа имеют особенно высокий риск инсульта [2].

Распространенность ИБС увеличивается среди лиц, имеющих СД, даже при отсутствии в анамнезе курения, АГ и нарушений липидного обмена. Тем не менее при сочетании СД с другими факторами сердечно-сосудистого риска заболеваемость ИБС значительно возрастает. Так, повышение систолического и диастолического АД связано с увеличением риска ССЗ как у лиц с СД, так и без него, в то время как курение связано со значительно более высоким уровнем смертности среди лиц с СД [37]. При оценке влияния СД на риск развития ССЗ и смертность от любых причин у пожилых мужчин с анализом влияния возраста на момент дебюта СД, продолжительности СД, а также роли традиционных и новых факторов риска было показано, что мужчины, у которых СД манифестировал после 60 лет

и его средняя продолжительность 1,9 года, имели вдвое меньший риск развития ИБС, чем мужчины этой же возрастной группы, у которых средняя продолжительность СД составила 16,7 года. При продолжительности СД 16,7 года кардиоваскулярный риск был эквивалентен риску среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда без СД в анамнезе [39]. Для определения группы кардиоваскулярного риска важную роль имеет именно продолжительность СД. Так, 10-летний стаж СД 2-го типа или 20-летний стаж СД 1-го типа считается эквивалентом наиболее высокого риска ИБС. Однако в клинической практике истинная длительность СД часто остается неустановленной величиной, так как заболевание длительно протекает бессимптомно и не диагностируется на протяжении многих лет. Кроме того, риск ССЗ повышается уже на стадии предиабета, что требует повышенной настороженности и коррекции модифицируемых факторов риска среди таких пациентов [38]. Помимо этого, протеинурия и низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² увеличивает риск ССЗ у пациентов с СД, особенно если эти проявления присутствуют в комбинации.

В настоящее время существует парадигма более жесткой модификации факторов риска у пациентов с СД. Так, Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендует терапию статинами средней интенсивности у пациентов с СД и дополнительными факторами риска ССЗ как терапевтический минимум. В условиях данной парадигмы показатели 10-летнего риска ИБС среди взрослых с СД в Соединенных Штатах Америки (США) за последнее десятилетие значительно улучшились, а заболеваемость и смертность от ССЗ снизились [37]. Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике также рекомендуют комплексный подход к коррекции факторов риска у пациентов с СД, включая медикаментозную коррекцию, с индивидуализацией целей терапии (в том числе уровней ХС ЛПНП, гликемии) в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска, длительности и особенностей течения СД, наличия кардиоваскулярной патологии и старческой астении [2].

Оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний. Первые модели прогнозирования риска ССЗ были разработаны в исследовании Framingham Heart Study. Они легли в основу создания шкалы оценки риска, которая была принята как часть национального руководства экспертной группы Национальной образовательной программы по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина в крови у взрослых [40]. Оценка риска ССЗ у пациента должна быть проведена в самом начале дискуссии между пациентом и врачом для продвижения стратегий снижения риска, включая раннее начало фармакотерапии для контроля отдельных факторов риска [41].

В европейских странах сердечно-сосудистый риск оценивают по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Шкала рассчитывает абсолютный риск смерти от ССЗ в процентах в течение ближайших 10 лет [42].

В последней версии рекомендаций по профилактике ССЗ Европейского общества кардиологов (2021) вместо старой шкалы SCORE предложены два новых инструмента [2]. Примечательно, что шкалы оценивают риск не только смертельных сердечно-сосудистых катастроф, но и нефатальных кардиоваскулярных событий. Кроме того, разработана отдельная шкала для лиц старше 70 лет. В шкалах учитываются такие факторы, как пол, возраст, курение, уровень артериального давления и холестерина не-ЛПВП. Варианты обеих шкал разработаны для четырех групп стран: с низким, умеренным, высоким и очень высоким сердечно-сосудистыми рисками ССЗ. Россия отнесена к стране с очень высоким кардиоваскулярным риском.

Шкала SCORE 2 оценивает 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий – инфарктов и инсультов – у здоровых людей в возрасте 40–69 лет (за исключением лиц с генетическими расстройствами липидного обмена).

Для анализа кардиоваскулярных рисков у пациентов 70 лет и старше разработана отдельная шкала SCORE 2-OP. Алгоритм SCORE 2-OP оценивает 5-летние и 10-летние фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт) с поправкой на конкурирующие риски у практически здоровых людей в возрасте ≥70 лет.

Лица с документированным ССЗ, СД 1-го или 2-го типа, среднетяжелой или тяжелой хронической болезнью почек, генетическими или редкими заболеваниями липидного обмена или артериального давления, как правило, имеют очень высокий или высокий риск ССЗ. Для них оценка риска по шкале SCORE не проводится [2].

Другие инструменты для расчета риска сердечно-сосудистых заболеваний. Существуют и другие калькуляторы оценки риска ССЗ у взрослых без клиники ССЗ. Они могут быть доступны онлайн и в мобильных приложениях, которые можно загрузить для быстрого и легкого доступа во время осмотра пациента. Одним из таких инструментов может быть приложение ACC/AHA Risk Estimator, которое было разработано, чтобы помочь врачам и пациентам осуществлять совместное принятие решений. Использование приложения облегчает связь рекомендаций по изменению образа жизни и коррекции избыточной массы тела/ожирения. Так, например, в разделе приложения для управления весом, ориентированном на пациента, указано, что «потеря всего 3–5% веса тела может стабилизировать уровень артериального давления и холестерина, а также снизить риск ССЗ и диабета» [43].

Калькулятор риска ACC/AHA ASCVD 2013 г. был первой моделью, которая включала данные для представителей различных рас. Эта модель уникальна тем, что учитывает риск нефатального инсульта в своей оценке риска ССЗ. Калькулятор имеет тенденцию переоценивать 10-летний риск ССЗ у мексиканцев и американцев из Восточной Азии, но недооценивает риск у коренных американцев, американцев из Южной Азии и латиноамериканцев из Пуэрто-Рико. Другое потенциальное ограничение этого калькулятора состоит в том, что

он не оценивает семейную историю раннего дебюта ССЗ, что может недооценивать риск у пациентов с семейной историей ССЗ. Кроме того, калькулятор включает СД только в качестве вопроса «да» или «нет». Другие факторы, которые могут влиять на риск ССЗ у пациентов с СД, включают продолжительность СД и наличие у пациента СД 1-го или 2-го типа. В этой модели ACC/АНА 2013 г. 10-летний риск ССЗ классифицируется как низкий риск (менее 5%), пограничный риск (от 5 до 7,5%), промежуточный риск (от 7,5 до 20%) и высокий риск (20% или выше) [44].

Все инструменты оценки риска имеют свои ограничения. Следовательно, оценку риска для пациентов следует интерпретировать с осторожностью, а специфические для пациента факторы не следует упускать из виду. Данный калькулятор зачастую увеличивает или, наоборот, недооценивает риск ССЗ для определенных подгрупп. Таким образом, после расчета риска с использованием данного инструмента целесообразно рассматривать дополнительные факторы для принятия решений о профилактических мероприятиях у пациентов с пограничным или промежуточным риском.

Аспирин для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Роль аспирина в первичной профилактике среди практически здоровых людей менее ясна и требует тщательной оценки и взаимного принятия решений для определения реального соотношения «польза/вред». Существуют разногласия относительно его применения. Тем не менее аспирин широко изучается и используется в

качестве одного из краеугольных фармакологических средств первичной профилактики ССЗ [45, 46].

Основной нежелательный побочный эффект, связанный с аспирином, определяется как массивное кровотечение [47]. Риск кровотечения был особенно повышен у пожилых людей. Наиболее распространенным типом кровотечений, вызванным приемом аспирина, является желудочно-кишечное кровотечение, которое редко приводит к летальному исходу [48]. Ингибирование циклооксигеназы 1-го типа увеличивает риск кровотечений из верхней части желудочно-кишечного тракта, однако этот риск дозозависимый и может быть сведен к минимуму с использованием более низких доз. Частота больших кровотечений, вероятно, несколько выше в общей популяции, чем среди участников рандомизированных исследований [49].

Клинические рекомендации различных международных обществ последних двух десятилетий обобщены в *табл. 2*.

После трех десятилетий изучения различных сердечно-сосудистых событий в нескольких группах населения с разными уровнями риска ССЗ у исследователей появились новые данные по применению аспирина в качестве первой линии профилактики ССЗ. Решения относительно начала, продолжения и прекращения приема аспирина для первичной профилактики должны быть сосредоточены на рисках и предпочтениях конкретных пациентов. Самые последние данные и рекомендации поддерживают риск-обоснованный подход, который ограничива-

Таблица 2

Применение низких доз аспирина для первичной профилактики ССЗ

Table 2

Low-dose aspirin use for primary prevention of CVDs

Организация	Предыдущие рекомендации	Последние рекомендации
USPSTF	2002 Пациенты с 5-летним риском ИБС >3% (с учетом предпочтений пациентов). 2009 (с учетом возраста и пола). Мужчины в возрасте 45–79 лет, у которых потенциальная польза от снижения риска ИМ превышает потенциальный вред (уровень А)	2016 (с учетом возраста и пола). Взрослые в возрасте 50–59 лет с 10-летним риском ССЗ (10%): рекомендуется АСК для профилактики ССЗ, если у пациента нет повышенного риска кровотечений и ожидаемая продолжительность жизни составляет не менее 10 лет (уровень В). Взрослые в возрасте 60–69 лет с 10-летним риском ССЗ (10%): решение начинать терапию АСК
	Женщины в возрасте 55–79 лет, у которых потенциальная польза от снижения частоты ишемического инсульта превышает потенциальный вред (уровень А)	Терапия должна быть индивидуализированной (уровень С)
ACC/АНА	2002 Пациенты с 5-летним риском ИБС > 3% (с учетом предпочтений пациентов). 2009 (с учетом возраста и пола)	2019 Взрослые в возрасте 40–70 лет с повышенным риском ССЗ, но не имеющие повышенный риск кровотечений («более высокий» риск ССЗ ≥ 10%, 10-летний риск ACC3). Взрослые >70 или любого возраста с повышенным риском кровотечений: рутинное использование АСК не рекомендуется. Повышенный риск кровотечений: кровотечение из ЖКТ, ЯБ, кровотечение других локализаций, возраст >70 лет, тромбоцитопения, коагулопатия, ХБП, одновременное применение других лекарств, повышающих риск кровотечения (НПВП, стероиды, прямые антикоагулянты, варфарин)
ASA	2011 Пациенты с 10-летним риском ИБС от 6 до 10% (если польза превышает риски)	2014 Пациенты с 10-летним риском атеросклеротических ССЗ >10% (если польза превышает риски)

Организация	Предыдущие рекомендации	Последние рекомендации
ADA	2009 Взрослые >40 лет с СД 1-го или 2-го типа с высоким риском ССЗ + дополнительные факторы риска (семейный анамнез ССЗ, АГ, курение, дислипидемия или альбуминурия). 2010 Взрослые >50 лет с СД 1-го или 2-го типа, у которых есть хотя бы один дополнительный «большой» фактор риска (семейный анамнез преждевременных АССЗ, АГ, дислипидемия, курение или альбуминурия), и не имеющих повышенный риск кровотечений	2019 Взрослые >50 лет с СД 1-го или 2-го типа, у которых есть по крайней мере один дополнительный «большой» фактор риска (семейный анамнез преждевременных АССЗ, АГ, дислипидемия, курение или альбуминурия), если пациент согласен после обсуждения преимуществ профилактических мероприятий в сравнении с повышенным риском кровотечения (пожилой возраст, анемия, заболевание почек)
ACCP	2008 Пациенты с умеренным риском «коронарного» события (класс 1А). Для женщин <65 лет, имеющих риск ишемического инсульта, у которых сопутствующий риск «большого» (обильного) кровотечения низкий (класс 2А). Для женщин 65 лет с риском ишемического инсульта или ИМ, у которых сопутствующий риск «большого» (обильного) кровотечения низкий (класс 2В)	2012 Взрослые >50 лет без симптомов ССЗ: не рекомендуется, если пациент получает антикоагулянтную терапию (класс 2В)
ESC	2012 АСК можно назначать пациентам с АГ и сниженной функцией почек или с высоким риском ССЗ (класс 2В). АСК не рекомендуется пациентам с диабетом, у которых нет клинических проявлений АССЗ (класс 3А). 2016 Антиагрегантная терапия не рекомендуется пациентам без ССЗ из-за повышенного риска «большого» (обильного) кровотечения (класс 3В)	2021 Антитромботическая терапия не рекомендуется пациентам с низким/средним кардиоваскулярным риском из-за повышенного риска «большого» (обильного) кровотечения (класс 3А) У пациентов с СД с высоким или очень высоким кардиоваскулярным риском низкие дозы аспирина могут быть рассмотрены для первичной профилактики при отсутствии четких противопоказаний (класс 2В)
AAFP	2016 Взрослые в возрасте 50–59 лет с 10-летним риском развития АССЗ $\geq 10\%$: рекомендуется АСК для профилактики ССЗ, если у пациента нет повышенного риска кровотечений и ожидаемая продолжительность жизни составляет не менее 10 лет (уровень В). Взрослые в возрасте 60–69 лет с 10-летним риском ССЗ $\geq 10\%$: решение о начале терапии АСК следует принимать индивидуально (уровень С). Взрослые <50 лет и >70 лет: использование аспирина не рекомендуется	
<i>Классификация рекомендаций</i>		
Класс I	Рекомендуемое вмешательство и/или терапия, несомненно полезны и эффективны	
Класс IIa	Рекомендуемое вмешательство, скорее всего, полезно и эффективно	
Класс IIb	Рекомендуемое вмешательство не получило убедительных данных своей эффективности и не сопровождается очевидной пользой	
Класс III	Польза и эффективность рекомендуемого вмешательства и/или терапии не подтверждены в исследованиях и даже может принести вред	
<i>Уровень доказанности в рекомендациях</i>		
Уровень А	Данные получены из нескольких рандомизированных клинических исследований	
Уровень В	Данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований	
Уровень С	Рекомендуемые методы основаны на соглашении экспертов, на отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи	

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; АСК – ацетилсалициловая кислота; АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек; ЯБ – язвенная болезнь; AAFP – Американская ассоциация семейных врачей; АСС – Американская коллегия кардиологов; ACCP – Американская коллегия клинических фармакологов; ADA – Американская диабетическая ассоциация; АНА – Американская кардиологическая ассоциация; ASA – Американская ассоциация инсульта; ESC – Европейское общество кардиологов; USPSTF – Профилактическая целевая группа услуг США.

ет использование аспирина для первичной профилактики ССЗ среди лиц в возрасте 40–79 лет с умеренным или высоким риском ССЗ с четким соотношением «польза-риск» [50]. Тем не менее по-прежнему отсутствуют данные, подтверждающие положительное влияние аспирина у пациентов с самым высоким риском развития ССЗ (более 20%),

у лиц афроамериканского происхождения и у лиц с неконтролируемыми сопутствующими заболеваниями, которые повышают риск развития ССЗ. Поэтому необходимы дополнительные исследования для выявления пациентов с высоким риском ССЗ и кровотечений, для которых стоит рассматривать ежедневную терапию аспирином в низких дозиров-

ках. Так, в исследовании ASCEND сообщалось о снижении риска на 12% и значительном увеличении обильного кровотечения у пациентов с СД и без явного ССЗ, но не с летальным или внутрисердечным кровотечением. Обращает на себя внимание, что только каждый четвертый пациент в исследовании ASCEND принимал ингибитор протонной помпы. Возможно, более высокая частота их назначения потенциально может усилить пользу и снизить риск применения аспирина в первичной профилактике у пациентов с высоким риском ССЗ [51].

У практически здоровых людей моложе 70 лет с (очень) высоким риском ССЗ необходимы дальнейшие исследования о целесообразности применения аспирина как препарата первичной сердечно-сосудистой профилактики. До получения научно обоснованных доказательных данных в отношении этой группы лиц решение о назначении аспирина следует принимать в индивидуальном порядке, взвешивая риск ишемии и кровотечения [2].

Выводы. Современная стратегия первичной профилактики включает два связанных подхода: персональный (индивидуальный) и популяционный. Определение индивидуальных факторов риска с интегральной оценкой с применением актуальных шкал оценки риска, партнерское взаимодействие с пациентом с совместным построением персональных целей и профилактической траектории, обоснованная фармакотерапия позволяют повысить эффективность первичной профилактики [2]. Соблюдение здорового образа жизни, корректирующего большую часть поведенческих и биологических факторов риска, составляет основу первичной профилактики [52]. Тем не менее особенности общей популяции на сегодняшний день требуют применения комплексного междисциплинарного подхода с ориентацией на пациента и семью, возраст-ассоциированные изменения, коррекцию психосоциальных факторов и социальных детерминант, обоснованную медикаментозную терапию [2].

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. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *JACC*. 2019; 74: e177-232. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021; 42 (34): 3227–3337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D, et al. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100 (1): 320S–328S. DOI: 10.3945/ajcn.113.071431.
4. Tharrey M, Mariotti F, Mashchak A, et al. Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: the Adventist Health Study-2 cohort. *Int J Epidemiol*. 2018; 47: 1603–1612. DOI: 10.1093/ije/dyy030.
5. Löfvenborg JE, Andersson T, Carlsson P-O, et al. Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175: 605–614. DOI: 10.1530 / EJE-16-0376.
6. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 516–524. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13563.
7. Shikany JM, Safford MM, Newby PK, et al. Southern dietary pattern is associated with hazard of acute coronary heart disease in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Circulation*. 2015; 132: 804–814. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014421.
8. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, et al. Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in US adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 411–422. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.047.
9. Beauchamp A, Peeters A, Tonkin A, et al. Best practice for prevention and treatment of cardiovascular disease through an equity lens: a review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; 17: 599-606. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328339cc99.
10. Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2018; 3: e419–428. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30135-X.
11. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. 2016; 388: 1302–1310. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30370-1.
12. Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e002495. DOI: 10.1161/JAHA.115.002495.
13. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services. 2018. <https://health.gov/our-work/physical-activity/current-guidelines/scientific-report> (Jan 8, 2021)
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur*

- Heart J 2016; 37: 2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
15. Boytsov SA, Pogosova NV. Cardiovascular Prevention 2017. National Recommendations Russ J Cardiol. 2018; 23 (6): 7-122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
 16. Krivoschapova KE, Tsygankova DP, Barbarash OL. Physical inactivity as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Systemic Hypertension. 2018; 15 (3): 14-20. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.14-20.
 17. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; 369: 145–154. DOI: 10.1056/NEJMoa1212914.
 18. Pi-Sunyer X. The Look AHEAD trial: a review and discussion of its outcomes. Curr Nutr Rep. 2014; 3: 387-391. DOI: 10.1007/s13668-014-0099-x.
 19. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020; 76 (25): 2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
 20. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics–2019 update. Circulation. 2019; 139: e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
 21. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a doubleblind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2016; 387: 2507–2520. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
 22. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, et al. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Datab Syst Rev. 2019; 6: 1465–1858. DOI: 10.1002/14651858.
 23. World Health Organization. Obesity and overweight. 2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 24. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus. 2016; 19 (2): 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17
 25. Norbert Stefan. Metabolically Healthy and Unhealthy Normal Weight and Obesity. Endocrinology and Metabolism. 2020; 35 (3): 487–493. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.301>
 26. Nurieva AR, Sineglazova AV, Kim TYu, et al. The profile of risk factors for chronic non-communicable diseases among distinct phenotypes of obesity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (1): 41–46. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).41-46.
 27. Strelnikova MV, Sineglazova AV, Sumerkina VA, et al. Humoral mediators in men with acute coronary syndrome and hypertension. Arterial Hypertension. 2019; 25 (3): 278–284. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-3-278-284.
 28. Jensen M, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2014; 63 (25 Pt B): 2985–3023. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
 29. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. Endocr Pract. 2016; 22 (3): 1–203. DOI: 10.4158/EP161365.GL.
 30. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. Obesity Facts. 2013; 6 (5): 449–468. DOI: 10.1159/000355480.
 31. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020; 396 (10258): 1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
 32. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European society of hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018; 39: 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 33. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018; 71: e127–e248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
 34. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015; 373: 2103–2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
 35. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Cardiol. 2017; 2: 775–781. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.1421.
 36. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European society of hypertension–Chinese hypertension league stroke in hypertension optimal treatment randomized trial. J Hypertens. 2014; 32: 1888–1897. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000254.
 37. American Diabetes Association (ADA). Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care. 2019; 42: 103. DOI: 10.2337/dc19-S010.
 38. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal. 2020; 41: 255–323. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486.
 39. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. Diabetologia. 2013; 56: 686–695. DOI: 10.1007/s00125-012-2817-5.
 40. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019; 139: e1082–1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
 41. Chulkov VS, Lenets EA, Chulkov VS, et al. Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome. Arterial Hypertension. 2020; 26 (4): 371–382. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382.
 42. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid

- modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
43. Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, et al. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1361-1368. doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.043.
44. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2013; 129 (25, 2): S49–S73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
45. Khodzhaeva ZS, Kholin AM, Chulkov VS, et al. Aspirin in the prevention of preeclampsia and associated maternal and perinatal complications. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 8: 12–18. DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18
46. Lewis J, Bethishou L, Tsu LV. Aspirin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Older Patients: A Review of Clinical Guidelines and Updated Evidence. *Sr Care Pharm*. 2019; 34(9): 580-594. DOI: 10.4140/TCP.n.2019.580.
47. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849–1860. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
48. Selak V, Kerr A, Poppe K, et al. Annual risk of major bleeding among persons without cardiovascular disease not receiving antiplatelet therapy. *JAMA*. 2018; 319: 2507-2520. DOI: 10.1001/jama.2018.8194.
49. Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016; 164: 826. DOI: 10.7326/M15-2112.
50. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1519. DOI: 10.1056/NEJMoa1803955.
51. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529–1539. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988.
52. Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VS, et al. Primary prevention of cardiovascular disease: focus on improving behavioral risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (3S): 4278. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4278.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВНОГО ЦИСТНОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

АНИСИМОВ АНДРЕЙ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; главный внештатный специалист-хирург Министерства здравоохранения Республики Татарстан, врач-хирург МСЧ К(П)ФУ и ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 76, тел. 8-843-236-68-02, e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru

МОХАММЕД АЛАН ОМЕР, ORCID ID: 0000-0002-7895-9540; врач-хирург отделения хирургии № 2 Медико-санитарной части К(П)ФУ, Россия, 420055, Казань, ул. Н. Ершова, 2, тел. 8-900-314-99-29, e-mail: alan.muhammed@hotmail.com

ОСПЕННИКОВ ИГОРЬ МАКСИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8347-4372; врач-хирург отделения хирургии № 2 Медико-санитарной части К(П)ФУ, Россия, 420055, Казань, ул. Н. Ершова, 2, тел. 8-917-272-52-90, e-mail: Ospennikov65@inbox.ru

МИНАБУТДИНОВ РАФАЭЛЬ МИНСАЛИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6598-7123; зав. отделением хирургии № 2 Медико-санитарной части К(П)ФУ, 420055, Казань, ул. Н. Ершова, 2, тел. 8-987-296-10-49, e-mail: Minabutdinov.rafael@bk.ru

Реферат. Цель исследования – оценка эффективности собственной операционной стратегии в лечении больных рецидивным цистным эхинококкозом печени. **Материал и методы.** Ретроспективно оценены медицинские карты 9 стационарных больных с ранее хирургически обработанными эхинококковыми кистами, которые впоследствии были направлены в клинику для лечения рецидива в печени. У 7 пациентов рецидив проявился в виде повторного появления живых кист на месте ранее обработанной кисты печени, в то время как у 2 пациентов новые кисты в печени развились на удалении от первичных очагов. Период развития рецидива составлял от 8 мес до 7 лет. Всем 9 пациентам была применена оперативная стратегия, заключающаяся в тотальном удалении содержимого кисты с физической стерилизацией кистозной полости и последующим дренированием ложа удаленной кисты.

Результаты и их обсуждение. Во всех 9 клинических наблюдениях была достигнута удовлетворительная долгосрочная паллиация, которая более предпочтительна, чем вероятность смерти после чрезмерно восторженных попыток полного излечения с помощью радикальных иссечений. Приведено клиническое наблюдение.

Выводы. Ведение пациентов с рецидивирующим цистным эхинококкозом печени затруднено и должно проводиться в специализированных гепатохирургических центрах, владеющих всем спектром высокотехнологичных операций на печени. Тотальное удаление содержимого кисты с физической стерилизацией кистозной полости и последующим дренированием ложа удаленной кисты хорошо себя зарекомендовало в клинической практике хирургического лечения рецидивного цистного эхинококкоза печени. Для предотвращения рецидива заболевания наряду с соблюдением правил оперирования необходима противогельминтная терапия препаратом альбендазол в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: рецидивный цистный эхинококкоз печени, хирургическое лечение.

Для ссылки: Хирургическое лечение рецидивного цистного эхинококкоза печени / А.Ю. Анисимов, А.О. Мохаммед, И.М. Оспенников, Р.М. Минабутдинов // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С. 124–130. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).124-130.

SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT CYSTIC LIVER ECHINOCOCCOSIS

ANISIMOV ANDREY YU., ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of emergency medical care and simulation medicine of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga Region) Federal University, Chief freelance specialist for surgery of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, surgeon of Medical Unit of Kazan Federal University and Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for RT, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 76, tel. 8-843-236-68-02, e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru

MOKHAMMED ALAN O., ORCID ID: 0000-0002-7895-9540; surgeon of the Department of surgery № 2 of Medical Unit of Kazan Federal University, Russia, 420055, Kazan, N. Ershov str., 2, tel. 8-900-314-99-29, e-mail: alan.muhammed@hotmail.com

OSPENNIKOV IGOR M., ORCID ID: 0000-0001-8347-4372; surgeon of the Department of surgery № 2 of Medical Unit of Kazan Federal University, Russia, 420055, Kazan, N. Ershov str., 2, tel. 8-917-272-52-90, e-mail: Ospennikov65@inbox.ru

MINABUTDINOV RAFAEL M., ORCID ID: 0000-0001-6598-7123; the Head of the Department of surgery № 2 of Medical Unit of Kazan Federal University, Russia, 420055, Kazan, N. Ershov str., 2, tel. 8-987-296-10-49, e-mail: Minabutdinov.rafael@bk.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the original surgical strategy in the treatment of patients with recurrent cystic echinococcosis of the liver. **Material and methods.** We retrospectively evaluated inpatient medical records of 9 patients with previously surgically treated echinococcal cysts, who were subsequently referred to the clinic for treatment of recurrence in the liver. In 7 patients, recurrence manifested as the reappearance of living cysts in place of previously treated liver cysts, whereas in 2 patients new cysts in the liver developed at a distance from the primary foci. The period of recurrence development ranged from 8 months to 7 years. All nine patients underwent an operative strategy consisting in total removal of the cyst contents with physical sterilization of the cyst cavity and

subsequent drainage of the bed of the removed cyst. **Results and discussion.** Satisfactory long-term palliation was achieved in all nine clinical observations, which is preferable to the likelihood of death after overly enthusiastic attempts at complete cure with radical excisions. A clinical observation is presented. **Conclusion.** The management of patients with recurrent cystic echinococcosis of the liver is difficult and should be performed in specialized hepatosurgical centers with a full range of high-tech surgeries on the liver. Total removal of the cyst contents with physical sterilization of the cystic cavity and subsequent drainage of the removed cyst bed has proved to be good practice in the clinical practice of surgical treatment of recurrent cystic echinococcosis of the liver. To prevent recurrence of the disease along with compliance with the rules of surgery, antihelminthic therapy with albendazole in the postoperative period is necessary.

Key words: recurrent cystic liver echinococcosis, surgical treatment.

For reference: Anisimov AYu, Mokhammed AO, Ospennikov IM, Minabutdinov RM. Surgical treatment of recurrent cystic liver echinococcosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 124-130.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).124-130.

Таблица 1

Послеоперационный рецидив у пациентов с ранее оперированными эхинококковыми кистами в 2013–2021 гг.

Table 1

Postoperative relapse in patients with previously operated echinococcal cysts in 2013–2021

Место рецидива	Число пациентов	Место начальных кист (число)
Печень	7	Печень (7)
	1	Селезенка (1)
	1	Легкие (1)
<i>Всего</i>	9	9

Таблица 2

Первичное оперативное вмешательство и локализация начальных кист у пациентов с рецидивом

Table 2

Primary surgery and localization of initial cysts in patients with relapse

Оперативная процедура	Место первичной кисты		
	Печень	Легкое	Селезенка
Атипичная резекция печени	1	–	–
Лобэктомия	–	1	–
Спленэктомия	–	–	1
Частичная перцистэктомия, капитонаж	3	–	–
Частичная перцистэктомия, оментопластика	3	–	–

Характеристики первичных кист приведены в табл. 3.

Период развития рецидива составлял от 8 мес до 7 лет. Начало рецидивирующего заболевания часто было асимптоматическим, и клиническая оценка была малоинформативной. Положительный серологический тест во время последующего наблюдения не обязательно указывал на рецидив, но повышенный титр был всегда.

Среди пациентов, у которых наблюдались рецидивы, общая пероральная доза альбендазола варьировала в промежутке от 400 до 600 мг, обычно в течение 1–2 мес после первичной операции. Однако, несмотря на медикаментозную противопаразитарную профилактику, у всех 9 больных развились рецидивы. Ультразвуковое исследование брюшной полости и компьютерная томография оказались недостаточно чувствительными (58 и 76% соответственно) и достаточно специфичными (76 и 89% соответственно) для диагностики рецидива, причем рост кисты был лучшим маркером местного рецидива заболевания.

Введение. Несмотря на достижения в хирургической гепатологии последних лет, рецидив был и остается одной из основных проблем в лечении больных эхинококкозом печени [1, 2, 3, 4]. Под рецидивом мы понимаем появление новых активных кист на месте ранее обработанной кисты или появление нового заболевания в результате интраоперационного растекания содержимого кисты [5]. Рецидивы возникают в 22 – 54% клинических наблюдений [6, 7, 8].

Хирургическое вмешательство при рецидивном эхинококкозе печени, оставаясь по-прежнему методом выбора с задачей предотвращения даже малейшего разлива содержимого кисты, осторожного удаления всего паразита с максимально возможным количеством перцисты в сочетании с местной стерилизацией и медикаментозной химиотерапией, по-видимому, должно приводить к долгосрочным удовлетворительным результатам [9, 10, 11]. В то же время достаточно высокая частота рецидивов заболевания после нерадикальных операций на печени заставляет с осторожностью относиться к популяризации мини-инвазивных методик, включающих лапароскопические цистперцистэктомии и пункционно-дренирующие методы лечения [12, 13, 14].

Исходя из вышесказанного, **цель** настоящего сообщения состояла в оценке эффективности собственной операционной стратегии в лечении больных рецидивным кистозным эхинококкозом печени.

Материал и методы. Мы ретроспективно оценили медицинские карты стационарного лечения 9 пациентов с ранее хирургически обработанными эхинококковыми кистами, которые за период с 2013 по 2021 г. впоследствии были направлены в клинику для лечения рецидива в печени. Соотношение мужчин и женщин составило 4:5, а средний возраст пациентов составил 48 лет (стандартное отклонение – 1,33, диапазон от 35 до 62 лет). Среди этих пациентов 3 прошли лечение по поводу первичного эхинококкоза в нашем учреждении, а 6 были направлены с выявленным рецидивирующим заболеванием после предыдущей операции в других клиниках. Медиана наблюдения составила 53 мес (диапазон от 1 до 89). У 7 пациентов рецидив проявился в виде повторного появления живых кист на месте ранее обработанной кисты печени, в то время как у 2 пациентов новые кисты в печени развились на удалении от первичных очагов (табл. 1).

Первоначально инвазированный орган и тип первичной операции, выполненной пациентам с последующими рецидивами, представлены в табл. 2.

Характеристика начальных кист у пациентов с рецидивом

Table 3

Characterization of initial cysts in relapsed patients

Место начальных кист	Характеристика				
	Число камер, активность		Размер		
	Одиночная киста, активная	Множественные кисты, активные	< 5 см	5–10 см	> 10 см
Печень	4	3	5	1	1
Легкое		1	1		
Селезенка	1			1	

Результаты и их обсуждение. Наша оперативная стратегия заключается в тотальном удалении содержимого кисты с физической стерилизацией кистозной полости и последующим дренированием ложа удаленной кисты.

Во всех 9 клинических наблюдениях была достигнута удовлетворительная долгосрочная паллиация, которую мы считаем более предпочтительной, чем вероятность смерти после чрезмерно восторженных попыток полного излечения с помощью радикальных иссечений.

Клиническое наблюдение. Пациент С., 1967 года рождения (МКСБ № Р1334/1117), обратился в клинику с жалобами на тупые, ноющие боли в правом подреберье и нижних отделах правой половины грудной клетки, слабость. В анамнезе дважды, в 2001 и в 2008 гг., был оперирован по поводу эхинококкоза печени. Оба раза было выполнено дренирование эхинококковой кисты с последующей антипротозойной терапией в течение 6 мес после хирургического вмешательства. При осмотре больного в приемном отделении: состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы физиологической окраски. Артериальное давление – 110/70 мм рт.ст., пульс – 84 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при поверхностной пальпации – мягкий, при глубокой пальпации – болезненный в области правого подреберья. Печень увеличена в размерах. Нижний край ее выступает из-под правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Общий анализ крови: гемоглобин – 144 г/л, эритроциты – $4,75 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 40,5%, тромбоциты – $209 \times 10^9/л$. Протромбиновое время – 11,8 с. Протромбин по Квику – 105%, МНО – 0,95. Общий фибриноген – 380 мг/дл. АЧТВ – 31,4 с. Билирубин общий – 11,3 мкмоль/л, АЛат – 13,1 Ед/л, АСаТ – 18,4 Ед/л, общий белок – 74,6 г/л, мочевины – 7,1 мкмоль/л, креатинин сыворотки крови – 69,4 мкмоль/л, амилаза – 98,3 Ед/л, глюкоза – 5,5 мкмоль/л, К – 4,38 мкмоль/л, Na – 141 мкмоль/л.

При ультразвуковом исследовании размер правой доли печени составил 138 мм, левой доли – 85 мм. Границы четкие, ровные. Паренхима печени гиперэхогенная, эхоструктура неоднородная. В правой доле печени в области ворот визуализируется анэхогенное образование диаметром 84 мм с перипортальными фиброзными изменениями. В левой доле печени визуализируется гипоанэхогенное образование диаметром 33 мм с гиперэхогенными

перегородками. Желчный пузырь сокращен после еды. Холедох в области ворот – 5 мм. Воротная вена – 12 мм. Поджелудочная железа: головка – 28 мм, тело – 15 мм, хвост – 21 мм. Границы четкие, контуры ровные. Эхоструктура однородная. Эхогенность паренхимы – изоэхогенная. Вирсунгов проток не расширен.

Выполнена спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией. Диспропорция долей печени. Контур ее неровные, четкие. Структура паренхимы печени неоднородная. Образование печени на уровне S V, VI, VII и VIII правой доли печени интимно прилежит и частично распространяется в S IV и ямку желчного пузыря, бикомпонентное (справа 5,7×7,7×8,2 см с краевым обызвествлением и слева 3,7×4,7×3,4 см). Контур четкие и полициклические, неоднородной ячеистой структуры с множественными перегородками. 1–12 ед. Н., после КУ – 16 ед. Н., с неравномерным криволинейным краевым обызвествлением справа. Реактивные изменения и деформация дна желчного пузыря. Расширение единичных субсегментарных билиарных протоков в S VIII до 0,2–0,4 мм. На исследованных уровнях: гепатомегалия (ККР правой доли печени – 16,8 см), неомогенное содержимое и перегиб желчного пузыря в теле у дна. Таким образом на спиральной компьютерной томографии было обнаружено сложное кистовидное образование печени – эхинококк с множественными дочерними кистами.

После медикаментозной подготовки под многокомпонентным интубационным наркозом была выполнена лапаротомия через правый подреберный разрез Кохера с иссечением старого послеоперационного рубца. Во время ревизии брюшной полости в правом подпеченочном пространстве был обнаружен выраженный спаечный процесс с большим количеством грубых плоскостных спаек между париетальной брюшиной, диафрагмальной поверхностью печени, желчным пузырем, правым фланком толстой кишки и большим сальником. Выполнен висцеролиз, во время которого частично тупо, частично остро, с применением электролигирующего аппарата LigaSure, были выделены правая и левая доли печени. При дальнейшей ревизии было выявлено многокамерное неправильной формы кистозное образование, расположенное в V, VI, VII и VIII сегментах печени с частичным переходом на IV сегмент (рис. 1).

Размеры кистозного образования составили около 20 см в области максимального диаметра. Операционное поле было заполнено марлевыми салфетками с 20% гипертоническим солевым раствором натрия хлорида с тщательным ограничением кисты от свободной брюшной полости для того, чтобы изолировать возможное истечение содержимого кисты и тем самым предотвратить распространение болезни на другие органы живота. Киста была пунктирована с последующей эвакуацией гидатидной жидкости электроотсосом. Далее с целью аплотизации полость кисты была заполнена гермицидами: последовательно 20% гипертоническим солевым раствором натрия хлорида и 70% спиртом. После пятиминутной экспозиции жидкое содержимое вновь было эвакуировано электроотсосом. Далее вскрыта и иссечена передняя стенка кисты. Извлечено большое количество множественных дочерних пузырей размерами от 0,2 до 1,5 см в диаметре (рис. 2).

Удалена сморщенная под воздействием гипертонического раствора и спирта хитиновая оболочка. После удаления хитиновой оболочки полость кисты с остатками фиброзной капсулы на задней стенке была вновь обработана гермицидами. Остатки фиброзной капсулы на задней стенке кисты были уничтожены тщательным выжиганием с помощью электрохирургического генератора с аргонусиленной коагуляцией (рис. 3).

Ложе удаленной эхинококковой кисты занимало по площади около 50% диафрагмальной поверхности печени (рис. 4).

При контрольном исследовании подтекания крови или желчи из ложа кисты, обработанного струей аргона, не было выявлено. В правое подпеченочное пространство была установлена двухпросветная по-

лихлорвиниловая дренажная трубка. Операционная рана была ушита через все слои наглухо. Интраоперационная кровопотеря составила не более 100 мл.

В послеоперационном периоде пациент получал альбендазол в дозе 400 мг 2 раза в сут.

На седьмые сутки после операции было выполнено контрольное ультразвуковое исследование гепатопанкреатобилиарной области. При ультразвуковом исследовании размер правой доли печени составила 112 мм, левой доли – 85 мм. Границы четкие, ровные. Эхоструктура диффузно неоднородная. Паренхима с перипортальными фиброзными изменениями. Желчный пузырь сокращен после еды. Холедох в области ворот – 5 мм. Воротная вена – 10 мм. Поджелудочная железа: головка – 23 мм, тело – 10 мм, хвост – 19 мм. Границы четкие, контуры ровные. Эхоструктура однородная. Эхогенность паренхимы изоэхогенная. Вирсунгов проток не расширен.

На двенадцатые сутки после операции состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет.

Общий анализ крови: гемоглобин – 118 г/л, эритроциты – $3,98 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 32,5%, тромбоциты – $229 \times 10^9/л$, протромбиновое время – 12,4 с, протромбин по Квику – 100%. МНО – 1,0. Общий фибриноген – 450, билирубин общий – 10,9 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,8 мкмоль/л, АЛат – 97,7 Ед/л, АСаТ – 51,8 Ед/л, общий белок – 55,5 г/л, мочевины – 2,6 мкмоль/л, креатинин сыворотки крови – 56,5 мкмоль/л, амилаза 80,6 Ед/л.

Операционная рана зажила первичным натяжением. Сняты кожные швы. В удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное долечивание по месту жительства с рекомендациями проведения двух циклов антипротозойной терапии альбендазолом по 28 дней, разделенных 14-дневным

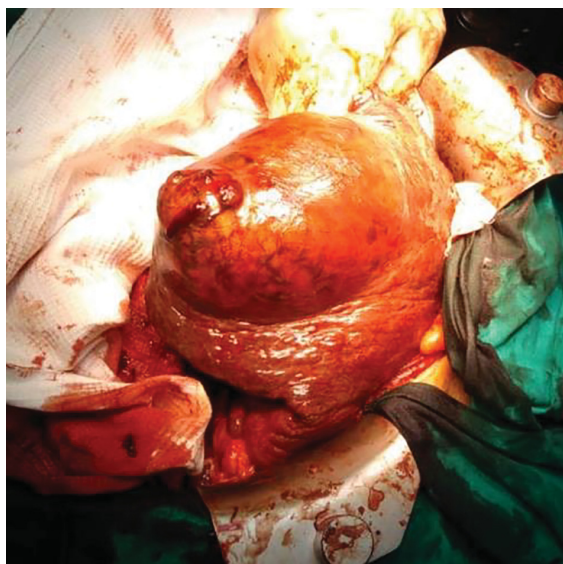


Рис. 1. Интраоперационная картина: многокамерное неправильной формы кистозное образование, расположенное в V, VI, VII и VIII сегментах печени с частичным переходом на IV сегмент

Fig. 1. Intraoperative picture: multichamber irregularly shaped cystic formation located in the V, VI, VII and VIII segments of the liver with a partial transition to the IV segment



Рис. 2. Интраоперационная картина: вскрыта и иссечена передняя стенка кисты, большое количество множественных дочерних пузырей размерами от 0,2 до 1,5 см в диаметре

Fig. 2. Intraoperative picture: the anterior wall of the cyst was opened and excised, a large number of multiple daughter vesicles measuring from 0,2 to 1,5 cm in diameter

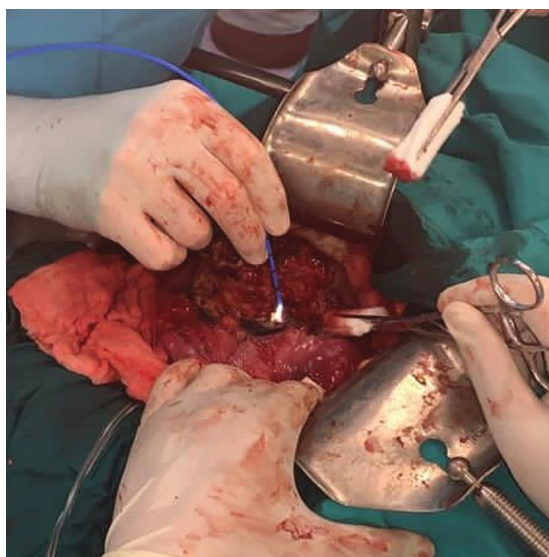


Рис. 3. Интраоперационная картина: удаление остатков фиброзной капсулы на задней стенке кисты выжиганием с помощью электрохирургического генератора с аргонусиленной коагуляцией

Fig. 3. Intraoperative picture: removal of the remains of the fibrous capsule on the posterior wall of the cyst by burning out using an electrocautery generator with argon-enhanced coagulation

перерывом в приеме препарата. На момент написания статьи срок наблюдения составил 3 мес. Клинических признаков рецидива нет. Через 4 мес после операции запланирована контрольная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием.

Целью хирургического лечения эхинококкоза печени является устранение местных проявлений, связанных с ними осложнений и рецидивов при минимальной травматизации и смертности, связанных с хирургической агрессией [2, 15, 16].

Что касается факторов, приводящих к рецидиву, у четырех наших пациентов имели место интраоперационные данные о внутрибрюшном загрязнении из-за случайной утечки кистозного содержимого. Как следует из протоколов операций, утечка во время хирургического удаления в первой операции произошла у 4 пациентов: у 1 с внепеченочной интраабдоминальной кистой селезенки и у 3 с большими многокамерными кистами печени в VII и VIII сегментах. Вероятно, причинами рецидива в этих наблюдениях были обсеменение зародышевыми элементами паразита, неспособность удалить все жизнеспособные кисты в труднодоступных местах или оставление остаточной стенки кисты на завершающем этапе первичной операции. По мнению ряда авторов, рецидив, выявленный в раннем послеоперационном периоде, свидетельствует о неадекватном лечении кист во время первой операции [2, 3, 10, 17]. Развитие новых кист в печени при отдаленных первичных локализациях у 2 пациентов, на наш взгляд, отражало проявление диссеминированного заболевания.

Рецидив фактически редко наблюдается после полной резекции интактной кисты с радикальными хирургическими вмешательствами, когда это воз-



Рис. 4. Интраоперационная картина: ложе удаленной эхинококковой кисты

Fig. 4. Intraoperative picture: the bed of the removed echinococcal cyst

можно. В то время как при более консервативных процедурах частота рецидивов достигает 12%. Наши результаты согласуются с литературными данными [18, 19, 20] о том, что наиболее важными факторами, определяющими рецидив гидатидных кист, были разрыв и истечение гидатидной жидкости и неполная перицистэктомия. Теоретически радикальное иссечение кисты методом анатомической резекции пораженной части печени может быть лучшим методом профилактики рецидива эхинококкоза печени. Тем не менее существуют «ножницы» между низкой частотой рецидивов и высокой летальностью, связанной с такой операцией. Безусловно, у пациентов с рецидивом эхинококковой кисты печени полная резекция кисты может показаться разумной, если она будет проходить безопасно. Однако эти радикальные операции технически сложнее, а повторные операции имеют более высокий уровень заболеваемости и смертности. Технические трудности выполнения оперативного приема обусловлены, в том числе, и спайками в правом поддиафрагмальном и подпеченочном пространствах во время повторных операций. Этот вывод согласуется с данными многих авторов [3, 5, 9, 16].

Кроме того, до сих пор не представлено убедительных доказательств выхода зародышевых элементов эхинококка за пределы фиброзной капсулы, что оправдывало бы применение радикальной перицистэктомии и резекции органа [21]. Более того, в отличие от рецидивирующего злокачественного заболевания, рецидивирующее гидатидное заболевание прогрессирует медленно и редко представляет непосредственную угрозу для жизни [2]. Учитывая эти обстоятельства, в своей клинической практике мы обычно не выполняем радикальные резекции печени, сопровождающиеся увеличением летальности при таком незлокачественном заболевании. С другой стороны, при выполнении органосохраняющих операций следует помнить о необходимости

избегания истечения содержимого кисты и тщательной эффективной обработки остатков фиброзной капсулы на задней стенке кисты [22, 23].

Именно поэтому пациенты с рецидивным эхинококком печени должны направляться в гепатохирургические центры, знакомые со сложными операциями на печени. Диагностика рецидива должна быть подтверждена с помощью УЗИ и компьютерной томографии. В своей практике мы регулярно использовали КТ для пациентов, у которых планировалась повторная операция, чтобы выявить характер кисты, связь с билиарной системой, сосудистыми структурами и органами, а также продемонстрировать степень сопутствующей гиперплазии.

Выводы. Ведение пациентов с рецидивирующим цистным эхинококком печени затруднено и должно проводиться в специализированных гепатохирургических центрах, владеющих всем спектром высокотехнологичных операций на печени. Это связано с тем, что рецидив заболевания требует повторного хирургического вмешательства в гораздо более худших условиях, чем во время первичной операции. В своих клинических наблюдениях мы не использовали монотерапию антигельминтными препаратами, чрескожные пункции под контролем ультразвукографии, эндовидеолапароскопический подход и обширные резекции печени, отдавая предпочтение хорошо зарекомендовавшей себя методике операции, заключающейся в тотальном удалении содержимого кисты с физической стерилизацией кистозной полости и последующим дренированием ложа удаленной кисты.

Большое влияние на исключение возможности рецидива заболевания наряду с соблюдением правил оперирования и удаления всех выявленных кист имеет воздействие в послеоперационном периоде противогельминтным препаратом альбендазол на возможные отсеки эхинококка малых размеров, еще недоступные современным методам диагностики.

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

1. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animal: a public health problem of global concern / J. Eckert, M.A. Gemmell, F.X. Meslin, Z. Pawlowski // World Health Organization / ed. by J. Eckert [et al.]. – Paris: World Organisation for Animal Health, 2001. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42427>
2. Sielaff, T. Recurrence of Hydatid Disease / T. Sielaff, B. Taylor, B. Langer // World J. Surg. – 2001. – Vol. 25. – P.83–86.
3. Postoperative recurrence in hepatic hydatid disease / M. Kapan, S. Kapan, E. Goksoy [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2006. – Vol. 10. – P.734–739. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.10.013.
4. Эхинококкоз печени. Хирургическое лечение / В.А. Вишневецкий, М.Г. Ефанов, Р.З. Икрамов [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С.18–25.
5. Surgical treatment of hydatid disease of the liver. A 20-year experience / P. Magistrelli, R. Masetti, R. Coppola [et al.] // Arch. Surg. – 1991. – Vol. 126 (4). – P.518–523. DOI: 10.1001/archsurg.1991.01410280122020.
6. Радикальные операции при первичном и резидуальном эхинококкозе печени / В.А. Вишневецкий, М.Г. Ефанов, Р.З. Икрамов, Н.А. Назаренко // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С.25–33.
7. Этиопатогенетические аспекты рецидивного эхинококкоза печени и его диагностика / Ф.Н. Нишанов, М.Ф. Нишанов, А.К. Ботиров, А.З. Отакузиев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – № 2. – С.91–94.
8. Postoperative recurrence of cystic hydatidosis / J. Prousalidis, C. Kosmidis, G. Anthimidis [et al.] // Can. J. Surg. – 2011. – Vol. 54, № 5. – P.13010. DOI: 10.1503/cjs.013010.
9. Radical surgical therapy of abdominal cystic hydatid disease: factors of recurrence / B. Gollackner, F. Längle, H. Auer [et al.] // World J. Surg. – 2000. – Vol. 24. – P.717–721. DOI: 10.1007/s002689910115.
10. Adjuvant therapy in the treatment of complications after surgery for hepatic echinococcal cysts / M.C. Haddad, S.H. Huwajjah, F.H. Mourad [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2000. – Vol. 23. – P.406–409. DOI: 10.1007/s002700010094.
11. Sayek, I. Diagnosis and treatment of uncomplicated hydatid cyst of the liver / I. Sayek, D. Onat // World J. Surg. – 2001. – Vol. 25. – P.21–27. DOI: 10.1007/s002680020004.
12. Принцип апаразитарности при лапароскопической эхинококкэктомии печени / С.И. Емельянов, М.А. Хамидов, В.В. Феденко, С.А. Панфилов // Эндоскопическая хирургия. – 2000. – № 4. – С.26–29.
13. Мини-инвазивные вмешательства при эхинококкозе печени / Р.М. Ахмедов, И.А. Мирходжаев, У.Б. Шарипов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – № 3. – С.99.
14. Dziri, C. Hydatid disease-continuing serious public health problem: introduction / C. Dziri // World J. Surg. – 2001. – Vol. 25. – P.1–3. DOI: 10.1007/s002680020000.
15. Primary splenic hydatidosis / V. Durgun, S. Kapan, M. Kapan [et al.] // Dig. Surg. – 2003. – Vol. 20. – P.38–41. DOI: 10.1159/000068864.
16. Mottaghian, H. Postoperative recurrence of hydatid disease / H. Mottaghian, F. Saidi // Br. J. Surg. – 1978. – Vol. 65. – P.237–242. DOI: 10.1002/bjs.1800650407.
17. Göksoy, E. Surgical therapy of Echinococcus granulosus (cysticus) [Article in German] / E. Göksoy, M. Düren // Chirururg. – 2000. – Vol. 71. – P.21–29. DOI: 10.1007/s001040050004.
18. Long term results after complete or incomplete surgical resection of liver hydatid disease / R. Chautems, L. Buhler, B. Gold [et al.] // Swiss Med. Wkly. – 2003. – Vol. 133 (17-18). – P.258–262.
19. Totally laparoscopic pericystectomy in hepatic hydatid disease / M. Kapan, N. Yavuz, S. Kapan [et al.] // J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech. A. – 2004. – Vol. 14. – P.107–109. DOI: 10.1089/109264204322973899.
20. Unilocular hydatid liver cysts: treatment with US-guided, double percutaneous aspiration and alcohol injection / A. Giorgio, L. Tarantino, G. Francica [et al.] // Radiology. – 1992. – Vol. 184. – P.705–710.
21. Strahm, P. Surgical treatment of hydatid disease of the liver: an experience from outside the endemic area / P. Strahm, A. Thommen // Hepatogastroenterology. – 1996. – Vol. 43 (9). – P.627–636.

REFERENCES

1. Eckert J, Gemmell MA, Meslin François-Xavier, Pawlowski ZS, and World Health Organization. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animal: a public health problem of global concern, edited by J. Eckert, et al: Paris, France: World Organisation for Animal Health. 2001; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42427>.
2. Sielaff T, Taylor B, Langer B. Recurrence of Hydatid Disease. *World J Surg.* 2001; 25: 83–86. DOI: 10.1007/s002680020011.
3. Kapan M, Kapan S, Goksoy E, et al. Postoperative recurrence in hepatic hydatid disease. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 734–739. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.10.013.
4. Vishnevskiy VA, Yefanov MG, Ikramov RZ, Nazarenko NA, Chzhao AV. Ekhinokokkoz pecheni: Khirurgicheskoye lecheniye [Echinococcosis of the liver: Surgical treatment]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya [Evidence-based gastroenterology]*. 2013; 2: 18–25.
5. Magistrelli P, Masetti R, Coppola R, Messia A, Nuzzo G, Picciocchi A. Surgical treatment of hydatid disease of the liver, a 20-year experience. *Arch Surg.* 1991; 126 (4): 518–523. DOI: 10.1001/archsurg.1991.01410280122020.
6. Vishnevskiy VA, Yefanov MG, Ikramov RZ, Nazarenko NA. Radikal'nyye operatsii pri pervichnom i rezidual'nom ekhinokokkoze pecheni [Radical operations for primary and residual liver echinococcosis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology]*. 2011; 16 (4): 25–33.
7. Nishanov FN, Nishanov MF, Botirov AK, Otakuziyev AZ. Etiopatogeneticheskiye aspekty retsidivnogo ekhinokokkoza pecheni i yego diagnostika [Etiopathogenetic aspects of recurrent hepatic echinococcosis and its diagnosis]. *Vestnik khirurgii imeni II Grekova [Herald of surgery named after II Grekov]*. 2011; 2: 91–94.
8. Prousalidis J, Kosmidis C, Anthimidis G, et al. Postoperative recurrence of cystic hydatidosis. *Can J Surg.* 2011; 54 (5): 13010. DOI: 10.1503/cjs.013010.
9. Gollackner B, Längle F, Auer H, et al. Radical surgical therapy of abdominal cystic hydatid disease: factors of recurrence. *World J Surg.* 2000; 24: 717–721. DOI: 10.1007/s002689910115.
10. Haddad MC, Huwajah SH, Mourad FH, et al. Adjuvant therapy in the treatment of complications after surgery for hepatic echinococcal cysts. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2000; 23: 406–409. DOI: 10.1007/s002700010094.
11. Sayek I, Onat D. Diagnosis and treatment of uncomplicated hydatid cyst of the liver. *World J Surg.* 2001; 25: 21–27. DOI: 10.1007/s002680020004.
12. Yemel'yanov SI, Khamidov MA, Fedenko VV, Panfilov SA. Printsip aparazitarnosti pri laparoskopicheskoy ekhinokokkektomii pecheni [The principle of aparasitism in laparoscopic echinococcectomy of the liver]. *Endoskopicheskaya khirurgiya [Endoscopic Surgery]*. 2000; 4: 26–29.
13. Akhmedov RM, Mirkhodzhayev IA, Sharipov UB, et al. Miniinvazivnyye vmeshatel'stva pri ekhinokokkoze pecheni [Minimally invasive interventions in liver echinococcosis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology]*. 2010; 3: 99.
14. Dziri C. Hydatid disease—continuing serious public health problem: introduction. *World J Surg.* 2001; 25: 1–3. DOI: 10.1007/s002680020000.
15. Durgun V, Kapan S, Kapan M, et al. Primary splenic hydatidosis. *Dig Surg.* 2003; 20: 38–41. DOI: 10.1159/000068864.
16. Mottaghian H, Saidi F. Postoperative recurrence of hydatid disease. *Br J Surg.* 1978; 65: 237–242. DOI: 10.1002/bjs.1800650407.
17. Göksoy E, Düren M. Surgical therapy of *Echinococcus granulosus* (cystic). *Chirurg.* 2000; 71: 21–29. DOI: 10.1007/s001040050004.
18. Chautems R, Buhler L, Gold B, Chilcott M, Morel P, Mentha G. Long term results after complete or incomplete surgical resection of liver hydatid disease. *Swiss Med Wkly.* 2003; 3, 133 (17–18): 258–262.
19. Kapan M, Yavuz N, Kapan S, et al. Totally laparoscopic pericystectomy in hepatic hydatid disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2004; 14: 107–109. DOI: 10.1089/1092-64204322973899.
20. Giorgio A, Tarantino L, Francica G, et al. Unilocular hydatid liver cysts: treatment with US-guided, double percutaneous aspiration and alcohol injection. *Radiology.* 1992; 184: 705–710. DOI: 10.1148/radiology.184.3.1509053.
21. Aeberhard P, Fuhrmann R, Strahm P, Thommen A. Surgical treatment of hydatid disease of the liver: an experience from outside the endemic area. *Hepatogastroenterology.* 1996; 43 (9): 627–636.

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 14, выпуск 6, 2021

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*

Верстка *М.К. Кузиевой*

Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84¹/₈. Дата выхода 27.12.2021
Усл.печ.л. 15,35. Тираж 300 экз. Заказ 21-77

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ,
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 14, issue 6, 2021

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova.*

Page make-up – *M.K. Kuzieva.* Proofreader – *N.A. Petrova*

Format 60×84¹/₈. Release date 27.12.2021
Conventional printer's sheet 15,35. Circulation – 300 copies. Order 21-77

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC,
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125

«ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПОДПИСКА НА 2022 ГОД

Вестник современной
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»
форма № ПД-4

1 6 5 5 2 6 5 5 4 6 (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 4 6 2 0 0 0 0 2 1 6 4 0 (номер счета получателя платежа)

в отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк» БИК: 0 4 9 2 0 5 6 0 3
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа: 3 0 1 0 1 8 1 0 6 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 6 0 3
подписка на журнал «Вестник современной
клинической медицины» (2022 г.) (номер лицевого счета (код
плательщика))

Ф.И.О. плательщика _____
Адрес плательщика _____

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.

Итого: _____ руб. _____ коп. " _____ " _____ 20 _____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взаимной платы за
услуги банка, ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____

Кассир

Вестник современной
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»
(наименование получателя платежа)

1 6 5 5 2 6 5 5 4 6 (ИНН получателя платежа)
4 0 7 0 2 8 1 0 4 6 2 0 0 0 0 2 1 6 4 0 (номер счета получателя платежа)

в отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк» БИК: 0 4 9 2 0 5 6 0 3
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа: 3 0 1 0 1 8 1 0 6 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 6 0 3
подписка на журнал «Вестник современной
клинической медицины» (2022 г.) (номер лицевого счета (код
плательщика))

Ф.И.О. плательщика _____
Адрес плательщика _____

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Сумма платы за услуги: _____ руб. _____ коп.

Итого: _____ руб. _____ коп. " _____ " _____ 20 _____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взаимной платы за
услуги банка, ознакомлен и согласен. Подпись плательщика _____

Квитанция

Кассир

БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 6 номеров журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2022 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО _____

2. Место работы, адрес, телефон _____

3. Должность _____

4. Специальность _____

5. Дата рождения _____

Адрес доставки:

1. Индекс _____

2. Район, регион, область _____

3. Город _____

4. Улица _____

5. Дом _____ корпус _____

квартира/офис _____

6. Телефон _____

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей, научных работников, на специализированных конференциях и выставках в России, ближнем и дальнем зарубежье.

Электронная версия журнала, состав редакционной коллегии и редакционного совета, а также правила для авторов и рецензентов размещены в свободном доступе на сайтах:
www.vskmjournal.org, www.kazangmu.ru, e-library.ru, cyberleninka.ru,
twitter.com/vskmjournal



Глубокоуважаемый (-ая) коллега!
Рецензируемый журнал "Вестник Современной Клинической Медицины" издается с 2008 г. на русском и английском языках.

Показатель журнала в рейтинге SCIENCE INDEX за 2019 год – **2,039 !**

Место журнала в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» – **28 !**

Журнал включен в **Перечень ВАК с 2012 года.** http://perechen.vak2.ed.gov.ru/edition_view/1068

Журнал включен в SCOPUS с апреля 2021 года. <https://www.elsevierscience.ru/products/scopus/>

[Список российских журналов, индексируемых в Scopus \(скачать в формате xls, обновлён - июнь 2021 г.\)](#)

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ):

Импакт-фактор РИНЦ (двухлетний) = 0,679 (по состоянию на 01.07. 2021 г.)

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

http://elibrary.ru/title_profile.asp?id=27925

В журнале «**Вестник Современной Клинической Медицины**» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера по научному направлению:

14.00.00 Медицинские науки:

При тщательном соблюдении всех Правил для авторов – срок публикации 2 месяца.

ВАЖНО! – Предоставляйте статьи, оформленные согласно **ПРАВИЛАМ ДЛЯ АВТОРОВ:**

<http://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 CABL. (Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases (Online) CAB Abstracts (Commonwealth Agricultural Bureaux) Global Health), SCOPUS.**

Журнал подготовлен для регистрации в **Web of Science** и **PubMed**.

Статьям присваивается DOI (*digital object identifier*) – цифровой идентификатор объекта.

DOI принят в англоязычной научной среде для обмена данными между учёными.

DOI журнала (префикс): 10.20969/VSKM.

Полные тексты статей журнала размещены на сайте:

<http://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.