

[www.vskmjournal.org](http://www.vskmjournal.org)

ISSN 2071-0240 (Print)

ISSN 2079-553X (On line)

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY  
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 15, выпуск 1

2022

Рецензируемый и реферируемый  
научно-практический журнал  
Издается 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: vskmjjournal@gmail.com

#### Доступен на сайтах:

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

#### Отдел договоров и рекламы

##### Руководитель

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

#### Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

##### Шаймуратов Рустем Ильдарович

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

#### Международный отдел

##### Отдел переводов

##### (английский, немецкий)

##### Хайруллина Алина Ильдаровна

тел.: +44 7867 771 796  
e-mail: alina.khayrullina@gmail.com

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

© ООО ММЦ «Современная  
клиническая медицина», 2022  
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2022

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

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 15, выпуск 1 2022

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

##### Главный редактор

**Амиров Наиль Багауевич**, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: [namirov@mail.ru](mailto: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](mailto:lordara@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 24**

**Галявич 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](mailto:agalayavich@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 38; 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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: [amirovny@yandex.ru](mailto:amirovny@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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:mugrumov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: F-8828-2010; RSCI Author 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](mailto: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](mailto: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: [kama.rf@tatar.ru](mailto:kama.rf@tatar.ru); **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **15**

#### Иностранные члены редколлегии

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

**Бримкулов Нурлан Нургазиевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (Бишкек, **Кыргызстан**), e-mail: [brimkulov@list.ru](mailto: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](mailto: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](mailto:KD.Heller@hen-bs.de); **H-index** (SCOPUS) = **16**

**Маджид Садиг**, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (Берлингтон, штат Коннектикут, **США**), e-mail: [majid.sadigh@yale.edu](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:t.tansey@gmul.ac.uk); ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

**Франтишек Выскочил**, 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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 НМИЦ ТПМ МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: [mmamedov@mail.ru](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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.vskmjjournal.org>; [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru); <https://twitter.com/vskmjjournal>

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

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

**Impact-factor RSCI 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: vskmjjournal@gmail.com

#### Available on the websites:

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

#### 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. Shaymuratov**,  
тел. +7-917-900-55-10,  
e-mail: russtem@gmail.com;  
RSCI Author ID: 652069

#### International department

**Translation Department  
(English, German)**  
**Khairullina Alina Ildarovna**  
tel. +44 7867 771 796  
e-mail: alina.khayrullina@gmail.com

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

© Multiprofile Medical Centre  
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2022  
© Kazan SMU, 2022

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

# THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 15, issue 1 2022

#### 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](mailto: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](mailto: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 Privoljjsky Federal District (Kazan, **Russia**), e-mail: [agalyavich@mail.ru](mailto:agalyavich@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 38; 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](mailto: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](mailto:mario.cazzola@uniroma2.it); **H-index (SCOPUS) = 43; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 51**

##### Responsible Secretary

**Daminova Maria A.**, C.Med.Sci., associate professor the Department of pediatrics and neonatology n.a. E.M. Lepsky of KSMA — Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**), e-mail: [daminova-maria@yandex.ru](mailto: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](mailto: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: [amirovn@yandex.ru](mailto:amirovn@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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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 clinikal 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](mailto: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](mailto: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: [kasma.rf@tatar.ru](mailto:kasma.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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:melcin@hacettepe.edu.tr); ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013
- Nazrov Feruz G.**, D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (Tashkent, **Uzbekistan**), e-mail: [cs75@mail.ru](mailto: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](mailto:t.tansey@gmul.ac.uk); e-mail: [t.tansey@gmul.ac.uk](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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 clinikal microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (Samara, **Russia**), e-mail: [Avzhestkov2015@yandex.ru](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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 pediatriy of KSMA – Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**), e-mail: [Safina\\_asia@mail.ru](mailto: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 policlinical 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](mailto: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](mailto: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.vskmjjournal.org>; [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru); [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru); [www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru); <https://twitter.com/vskmjjournal>

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

## СОДЕРЖАНИЕ:

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Технологии GX для быстрой диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети

**Бородулина Е.А.** (Россия, Самара)  
**Шубина А.Т.** (Россия, Самара)  
**Герасимов А.Н.** (Россия, Москва)  
**Кузнецова А.Н.** (Россия, Самара)  
**Кудлай Д.А.** (Россия, Москва) ..... 7

Оценка культурома отделяемого верхних дыхательных путей и содержимого толстой кишки у пациентов с атопическим дерматитом

**Жестков А.В.** (Россия, Самара)  
**Лямин А.В.** (Россия, Самара)  
**Побежимова О.О.** (Россия, Самара) ..... 17

Продолжающийся симптоматический COVID-19 – возможности фармакотерапии

**Зайцев А.А.** (Россия, Москва)  
**Терновская Н.А.** (Россия, Москва)  
**Челан Е.А.** (Россия, Москва)  
**Кулагина И.Ц.** (Россия, Москва)  
**Сидоров Ю.А.** (Россия, Москва)  
**Лиходий В.И.** (Россия, Москва) ..... 26

Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 и сердечно-сосудистой системы: клиническая характеристика и патогенетическое обоснование

**Ишмурзин Г.П.** (Россия, Казань)  
**Серебрякова О.А.** (Россия, Казань)  
**Сюзёв К.Н.** (Россия, Казань)  
**Гайнуллина А.Х.** (Россия, Казань)  
**Долганова Д.А.** (Россия, Казань) ..... 34

Влияние легочной гипертензии на исходы коррекции относительной трикуспидальной недостаточности у больных, оперированных по поводу клапанных пороков сердца

**Каипов А.Э.** (Россия, Казань)  
**Джорджия Р.К.** (Россия, Казань)  
**Абдульянов А.В.** (Россия, Казань)  
**Мухарямов М.Н.** (Россия, Казань)  
**Вагизов И.И.** (Россия, Казань)  
**Бикчури Р.Р.** (Россия, Казань)  
**Шорнина А.С.** (Россия, Уфа) ..... 43

Роль иммунологических факторов в неблагоприятном исходе хронической обструктивной болезни легких

**Карзакова Л.М.** (Россия, Чебоксары)  
**Алексеева Е.П.** (Россия, Чебоксары)  
**Кудряшов С.И.** (Россия, Чебоксары)  
**Журавлева Н.В.** (Россия, Чебоксары)  
**Ухтерова Н.Д.** (Россия, Чебоксары)  
**Андреева Н.П.** (Россия, Чебоксары) ..... 52

Современный клинический портрет пациента с фенотипом ХОБЛ без частых обострений

**Кулик Е.Г.** (Россия, Благовещенск)  
**Павленко В.И.** (Россия, Благовещенск)  
**Нарышкина С.В.** (Россия, Благовещенск) ..... 62

Влияние трансплантации моноклеарных клеток пуповинной крови человека, сверхэкспрессирующих глиальный нейротрофический фактор, на состояние микроглии и астроцитов у трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера

**Петухова Е.О.** (Россия, Казань)  
**Мухамедшина Я.О.** (Россия, Казань)

**Тимофеева А.В.** (Россия, Казань)  
**Ризванов А.А.** (Россия, Казань)  
**Мухамедьяров М.А.** (Россия, Казань) ..... 68

Основные тенденции табакокурения среди российских подростков за 20 лет XXI века

**Скворцова Е.С.** (Россия, Москва)  
**Лушкина Н.П.** (Россия, Москва) ..... 76

Метаболизм железа при диссеминированном туберкулезе легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией

**Яковлева Е.В.** (Россия, Самара) ..... 88

### ОБЗОРЫ

Бессимптомная гиперурикемия и ее влияние на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний

**Амиров Н.Б.** (Россия, Казань)  
**Наумова А.Я.** (Россия, Казань)  
**Фатыхов Р.Г.** (Россия, Казань)  
**Амирова Р.Н.** (Россия, Казань) ..... 95

Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии

**Демко И.В.** (Россия, Красноярск)  
**Собко Е.А.** (Россия, Красноярск)  
**Соловьева И.А.** (Россия, Красноярск)  
**Крапошина А.Ю.** (Россия, Красноярск)  
**Гордеева Н.В.** (Россия, Красноярск)  
**Аникин Д.А.** (Россия, Красноярск) ..... 107

Роль местной анестезии лапаротомной раны в профилактике послеоперационных осложнений

**Конторов К.В.** (Россия, Красноярск)  
**Здзитовецкий Д.Э.** (Россия, Красноярск)  
**Борисов Р.Н.** (Россия, Красноярск) ..... 118

Применение регионарных методов обезболивания у пациентов с травмами в экстренной медицине

**Шарипова В.Х.** (Узбекистан, Ташкент)  
**Эшбоев А.Т.** (Узбекистан, Ташкент)  
**Эшмуродов Д.Б.** (Узбекистан, Ташкент) ..... 125

### РЕЦЕНЗИИ

«Справедливость и равенство в здравоохранении»: обзор и критический анализ социологического проекта 2016-2017 гг.» – монографии Ж.В.Савельевой, Л.М.Мухарямовой и И.Б.Кузнецовой

**Ослопов В.Н.** (Россия, Казань)  
**Мишанина Ю.С.** (Россия, Казань)  
**Ослопова Ю.В.** (Россия, Казань) ..... 131

### КОГДА ВЕРСТАЛСЯ НОМЕР

Роль полиморфизма гена mdr1 для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов при болевом синдроме

**Абдашимов З.Б.** (Узбекистан, Ташкент) ..... 139

# CONTENTS

## ORIGINAL RESEARCH

GX technologies for rapid diagnosis of tuberculosis in general healthcare network

**Borodulina E.A.** (Russia, Samara)  
**Shubina A.T.** (Russia, Samara)  
**Gerasimov A.N.** (Russia, Moscow)  
**Kuznetsova A.N.** (Russia, Samara)  
**Kudlay D.A.** (Russia, Moscow) ..... 7

Evaluation of culturoma of the discharge of the upper respiratory tract and the contents of the colon in patients with atopic dermatitis

**Zhestkov A.V.** (Russia, Samara)  
**Lyamin A.V.** (Russia, Samara)  
**Pobezhimova O.O.** (Russia, Samara) ..... 17

SARS-COV-2 virus and the cardiovascular system interaction: clinical characteristics and pathogenesis

**Ishmurzin G.P.** (Russia, Kazan)  
**Serebryakova O.A.** (Russia, Kazan)  
**Syuzev K.N.** (Russia, Kazan)  
**Gainullina A.Kh.** (Russia, Kazan)  
**Dolganova D.A.** (Russia, Kazan) .....26

Ongoing symptomatic COVID-19 – pharmacotherapy possibilities

**Zaitsev A.A.** (Russia, Moscow)  
**Ternovskaya N.A.** (Russia, Moscow)  
**Chelan E.A.** (Russia, Moscow)  
**Kulagina I.TS.** (Russia, Moscow)  
**Sidorov Y.A.** (Russia, Moscow)  
**Likhodiy V.I.** (Russia, Moscow) ..... 34

Pulmonary hypertension influence on outcomes of secondary tricuspid insufficiency correction in patients for valvular heart disease

**Kaipov A.E.** (Russia, Kazan)  
**Georgikia R.K.** (Russia, Kazan)  
**Abdulyanov I.V.** (Russia, Kazan)  
**Mukharyamov M.N.** (Russia, Kazan)  
**Vagizov I.I.** (Russia, Kazan)  
**Bikhurin R.R.** (Russia, Kazan)  
**Shornina A.S.** (Russia, Ufa) ..... 43

The role of immunological factors in the unfavorable outcome of chronic obstructive pulmonary disease

**Karzakova L.M.** (Russia, Cheboksary)  
**Alekseeva E.P.** (Russia, Cheboksary)  
**Kudryashov S.I.** (Russia, Cheboksary)  
**Zhuravleva N.V.** (Russia, Cheboksary)  
**Ukhterova N.D.** (Russia, Cheboksary)  
**Andreeva N.P.** (Russia, Cheboksary) ..... 52

Clinical and functional portrait of a patient with chronic obstructive pulmonary disease phenotype without frequent exacerbations

**Kulik E.G.** (Russia, Blagoveshchensk)  
**Pavlenko V.I.** (Russia, Blagoveshchensk)  
**Naryshkina S.V.** (Russia, Blagoveshchensk) .....62

Effect of transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells overexpressing glial neurotrophic factor on the state of microglia and astrocytes in transgenic mice with alzheimer's disease model

**Petukhova E.O.** (Russia, Kazan)  
**Mukhamedshina Y.O.** (Russia, Kazan)

**Timofeeva A.V.** (Russia, Kazan)  
**Rizvanov A.A.** (Russia, Kazan)  
**Mukhamedyarov M.A.** (Russia, Kazan) .....68

The main trends of tobacco smoking among russian teenagers for 20 years of the XXI century

**Skvortsova E.S.** (Russia, Moscow)  
**Lushkina N.P.** (Russia, Moscow) ..... 76

Iron metabolism in disseminated pulmonary tuberculosis and pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection

**Yakovleva E.V.** (Russia, Samara) ..... 88

## ОБЗОРЫ

Hyperuricemia: clinical consequences, cardiovascular risk, modern approach to therapy

**Amirov N.B.** (Russia, Kazan)  
**Naumova A.YA.** (Russia, Kazan)  
**Fatykhov R.G.** (Russia, Kazan)  
**Amirova R.N.** (Russia, Kazan) ..... 95

The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology

**Demko I.V.** (Russia, Krasnoyarsk)  
**Sobko E.A.** (Russia, Krasnoyarsk)  
**Solovyeva I.A.** (Russia, Krasnoyarsk)  
**Kraposhina A. YU.** (Russia, Krasnoyarsk)  
**Gordeeva N.V.** (Russia, Krasnoyarsk)  
**Anikin D.A.** (Russia, Krasnoyarsk) ..... 107

The role of local anesthesia of a laparotomic wound in the prevention of postoperative complications

**Kontorev K.V.** (Russia, Krasnoyarsk)  
**Zdzitovetsky D.E.** (Russia, Krasnoyarsk)  
**Borisov R.N.** (Russia, Krasnoyarsk) .....118

Regional analgesia methods for trauma patients

**Sharipova V.H.** (Uzbekistan, Tashkent)  
**Eshboyev A.T.** (Uzbekistan, Tashkent)  
**Eshmurodov D.B.** (Uzbekistan, Tashkent) .....125

## REVIEWS

The justice and equality in healthcare: a review and critical analysis of the 2016-2017 sociological project - monographs by Zh.V. Savelyeva, I.M. Mukharyamova and I.B. Kuznetsova

**Osloпов V.N.** (Russia, Kazan)  
**Mishanina Y.S.** (Russia, Kazan)  
**Osloпова J.V.** (Russia, Kazan) ..... 131

## WHEN THE NUMBER WAS MADE UP

The role of polymorphism of the MDR1 gene for the appointment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pain syndrome

**Abdashimov Z.B.** (Uzbekistan, Tashkent) ..... 139



## ТЕХНОЛОГИИ GX ДЛЯ БЫСТРОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА В УЧРЕЖДЕНИЯХ ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ

**БОРОДУЛИНА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3063-1538, Author ID: 651365, SPIN-код: 9770-5890, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия, 443020, Самара, улица Пионерская, д.48, тел.: +7-917-958-34-82; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

**ШУБИНА АНАСТАСИЯ ТИМУРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-8096-7611, Author ID: 1009823, SPIN-код: 2706-7833, аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия, 443020, Самара, улица Пионерская, д.48, тел.: +7-927-737-73-08., e-mail: doc.inkova@gmail.com

**ГЕРАСИМОВ АНДРЕЙ НИКОЛАЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-4549-7172, Author ID: 141741, SPIN-код: 4742-1459, докт. физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, РФ, 119991, г. Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2, тел.: +7-905-550-50-84; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

**КУЗНЕЦОВА АЛЁНА НИКОЛАЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-7634-0106, Author ID: 1037619, SPIN-код: 6331-3600, аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия, 443020, Самара, улица Пионерская, д.48, тел.: +7-937-064-94-25; e-mail: alena-suetina@mail.ru

**КУДЛАЙ ДМИТРИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1878-4467, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.; профессор кафедры фармакологии Института Фармации ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, 119991, Трубецкая ул., 8, стр. 2; e-mail: D624254@gmail.com

**Реферат. Введение.** Выявление туберкулеза по обращаемости с жалобами в общую лечебную сеть остается актуальной проблемой, при этом дифференциальная диагностика чаще проводится в отделениях пульмонологии.

**Цель исследования:** определить возможность улучшения диагностики туберкулеза легких с применением молекулярно-генетических методов на примере картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF (GX) в отделении пульмонологии общей лечебной сети здравоохранения. **Материалы и методы.** 159 пациентам с высокими рисками туберкулеза, характерными изменениями на рентгенограмме дополнительно к стандартному исследованию на поиск микобактерий туберкулеза в биологическом материале (мокрота или бронхоальвеолярная жидкость) применялась GX. По верифицированным диагнозам сформировано две группы: 1-я – туберкулез (n=119), вторая – пневмония (n=40). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. **Результаты и их обсуждение.** В дифференциальной диагностике туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения отмечается общность критериев по возрасту (p=0,066), полу (p=0,249), безработице (p=0,452), ВИЧ-инфекции (p=0,115), наркомании (p=0,066) гепатита (p=0,076). Микроскопия мазка мокроты с окраской по Ziehl-Neelsen (ЦН) была положительной в 18,9%, бронхоальвеолярная жидкость 31%. GX показал высокую чувствительность 100% и специфичность 99% при всех случаях верифицированного диагноза «туберкулез» с помощью культуральных методов. **Заключение.** При включении в стандартный диагностический минимум в общей лечебной сети технологии GX для поиска микобактерий туберкулеза у пациентов с пневмонией, имеющих высокую степень подозрения на туберкулез, повышается эффективность выявления туберкулеза при сокращении сроков диагностики до одного дня.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, лабораторная диагностика, GeneXpert MTB/RIF.

**Для ссылки:** Технологии GX для быстрой диагностики туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети / Е.А. Бородулина, А.Т. Шубина, А.Н. Герасимов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.7–16. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).7-16.



## GX TECHNOLOGIES FOR RAPID DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN GENERAL HEALTHCARE NETWORK

**BORODULINA ELENA A.**, ORCID ID: 0000-0002-3063-1538, Author ID: 651365, SPIN-code: 9770-5890, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, address: Russia, 443020, Samara, Pionerskaya street, 48, tel.: +7-917-958-34-82; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

**SHUBINA ANASTASIA T.**, ORCID ID: 0000-0002-8096-7611, Author ID: 1009823, SPIN-code: 2706-7833, postgraduate student of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Russia, 443020, Samara, Pionerskaya street, 48, tel.: +7-927-737-73-08; e-mail: doc.inkova@gmail.com

**GERASIMOV ANDREY N.**, ORCID ID: 0000-0003-4549-7172, Author ID: 141741, SPIN-code: 4742-1459, Dr. Phys.-Math. Sci., Professor, Head of the Department of Medical Informatics and Statistics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of Russia, Russian Federation, 119991, Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2, tel.: +7-905-550-50-84; e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

**KUZNETSOVA ALENA N.**, ORCID ID: 0000-0001-7634-0106, Author ID: 1037619, SPIN-code: 6331-3600, postgraduate student of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, address: Russia, 443020, Samara, Pionerskaya street, 48, tel.: +7-937-064-94-25, e-mail: alena-suetina@mail.ru

**KUDLAY DMITRY A.**, ORCID ID: 0000-0003-1878-4467, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, Federal State Budgetary Institution «SSC Institute of Immunology», Federal Medical and Biological Agency of Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe shosse, 24; Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Trubetskaya st., 8, building 2, e-mail: D624254@gmail.com

**Abstract. Introduction.** There is still a high percentage of tuberculosis detection by the number of complaints to the general medical network. Differential diagnosis is often performed in pulmonology departments using a standard diagnostic minimum. Reducing the time of diagnosis of tuberculosis is possible with the introduction of molecular genetic methods in the standards of primary examination. **Aim.** The aim is to determine the possibility of improving the detection of pulmonary tuberculosis using molecular genetic methods by the example of GeneXpert MTB/RIF cartridge technology in the pulmonology department of the general treatment network of healthcare. **Material and methods.** GeneXpert MTB/RIF cartridge technology (MGM) was used in 159 patients with high risks of tuberculosis, characteristic changes on the X-ray image in addition to the standard study for the search for M. tuberculosis in biological material (sputum or bronchoalveolar fluid). According to verified diagnoses, two groups were formed: 1st - tuberculosis (n = 119), second - pneumonia (n = 40). Statistical processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 22.0 statistical software package. **Results and discussions.** In the differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonology department, there is a commonality of criteria for age (p=0.066), gender (p=0.249), unemployment (p=0.452), HIV infection (p=0.115), drug addiction (p=0.066), hepatitis (p=0.076). Positive results were on smear microscopy with sputum staining by Ziehl-Neelsen 18.9%, bronchoalveolar fluid 31%. The method of GeneXpert MTB/RIF cartridge technology showed a high sensitivity of 100% and specificity of 99% in all cases of a verified diagnosis of «tuberculosis» using culture methods. **Conclusion.** In patients with pneumonia who have risk factors for tuberculosis, when the GeneXpert MTB/RIF cartridge technology for M. tuberculosis search is included in the standard diagnostic minimum in the general medical network, the effectiveness of tuberculosis detection increases while reducing the time of diagnosis.

**Key words:** tuberculosis, HIV infection, laboratory diagnostics, GeneXpert MTB/RIF.

**For reference:** Borodulina EA, Shubina AT, Gerasimov AN, Kuznetsova AN, Kudlay DA. GX technologies for rapid diagnosis of tuberculosis in general healthcare network. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 7–16. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).7-16

**В**ведение. Современная стратегия ВОЗ направлена на устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом во всем мире [1]. Своевременное выявление больных туберкулезом является определяющим фактором в повышении эффективности лечения и улучшения эпидемиологической обстановки по туберкулезу в целом [2].

Выявление туберкулеза (ТБ) является важной задачей первичного звена здравоохранения. Решающее значение при постановке диагноза «туберкулез» имеет обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ) [3,4].

Выявление туберкулеза по обращаемости с жалобами чаще происходит в первичном звене

здравоохранения, наиболее часто с этой проблемой сталкивается врач-пульмонолог стационарного отделения. Средние сроки установления диагноза составляют 1,5-2 месяца, процент ошибок до сих пор составляет до 30% [5,6].

Основным методом при выполнении диагностического минимума для выявления МБТ является микроскопический (мазок с окраской по Ziehl-Neelsen), как доступный, быстрый и дешевый метод выявления кислотоустойчивых микобактерий, но отличается низкой чувствительностью. Метод эффективен при диагностике форм с массивным бактериовыделением [7,8].

Методы (МГМ) выявления МБТ постоянно совершенствуются. В последние десятилетие

особого интереса заслуживают молекулярно-генетические, основанные на выявлении специфических фрагментов цепи ДНК в диагностическом материале [9]. В основе метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) лежит многократное увеличение числа копий специфического участка ДНК (так называемая направленная амплификация ДНК) [10-11]. Разработанный в 2009 году метод GeneXpert начал применяться в России с 2011 года, его применение отражено в Приказе №951 МЗ РФ 2014 года [12-15]. В настоящее время успешно применяется метод GeneXpert MTB/RIF, который используется в практике диагностических лабораторий противотуберкулезных учреждений для поиска МБТ при обязательном параллельном применении классических методов [16,17]. Одновременное определение лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину позволяет сразу определить штамм МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [18,19].

Необходимость в расширении набора методов выявления МБТ связана также с высокой долей заболевания туберкулезом ВИЧ-инфицированных [20-22]. Особенностью заболевания у них является частое отсутствие характерных клинических проявлений, отрицательные диагностические тесты, высокий риск летального исхода [23,24].

ВОЗ рекомендует использовать молекулярно-генетические методы первым и основным методом диагностики туберкулеза [19,25]. В связи с этим представляется актуальным определить возможность использования молекулярно-генетических методов на примере GeneXpert MTB в диагностическом минимуме при обследовании пациента с пневмонией при подозрении на туберкулез, поступившим в отделение пульмонологии общей лечебной сети здравоохранения.

**Цель:** определить возможность улучшения диагностики туберкулеза легких с применением молекулярно-генетических методов на примере технологии GeneXpert MTB в отделении пульмонологии общей лечебной сети здравоохранения при наличии объективных трудностей диагностики.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмонии в пульмонологическом стационарном отделении городской больницы на 150 коек. При поступлении на стационарное лечение всем пациентам с пневмонией и подозрением на ТБ проводилась консультация фтизиатра. Фтизиатр консультировал всех пациентов с характерными изменениями на рентгенограмме (верхнедолевая локализация изменений, двусторонняя диссеминация, наличие деструкции легочной ткани), отсутствием эффекта от проводимой антибактериальной терапии при лечении пневмонии. Всем выполнялся диагностический минимум на туберкулез: при сборе анамнеза проводился целенаправленный опрос, в ходе которого выявлялись факторы риска по туберкулезу: эпидемический – наличие контакта с больным

туберкулезом или перенесенный туберкулез в анамнезе, соматический – наличие сопутствующей патологии: ВИЧ-инфекции, гепатитов; социальная отягощенность – БОМЖ, наркомания, нахождение в местах лишения свободы (МЛС). Из клинических проявлений изучались повышение температуры и жалобы на кашель, одышку, боль в грудной клетке, данные физикального обследования. Всем проводился общий анализ крови (ОАК), обзорная рентгенограмма в прямой и боковой проекции, кожный диагностический тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест), трехкратно анализ мокроты на МБТ в течение первых 2-суток с обязательным взятием утренней порции мокроты и бронхоскопия со взятием бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ). Метод микроскопии проводился окраской мазка по Ziehl-Neelsen (Z-N). Дополнительно к стандартному исследованию на поиск МБТ в биологическом материале (мокрота или БАЛЖ) применялся молекулярно-генетический метод GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, США), согласно инструкции изготовителя и культуральный метод на жидких средах в системе BACTEC MGIT 960 (BD, USA) согласно стандартному протоколу изготовителя. Материал направлялся для посева в лабораторию противотуберкулезной службы, с целью верификации диагноза. При постановке диагноза «туберкулез» пациенты переводились на дальнейшее обследование и лечение в противотуберкулезный диспансер (ПТД). Включение пациентов проходило в течение первых трех суток с момента поступления в стационар, продолжительность наблюдения была до установления диагноза. В случае выявления МБТ, подтверждение диагноза проводилось на ВК в специализированной медицинской организации, при диагнозе пневмония – достижение выздоровления. Критерием формирования групп был диагноз туберкулез (1 группа) и диагноз пневмония (2 группа).

**Статистическая обработка** проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Доверительные границы к частотам рассчитывали на основе биномиального распределения. Достоверность различия частот при попарном сравнении определяли при помощи точного варианта теста  $\chi^2$ . Достоверность различия средних определяли с помощью дисперсионного анализа, распределений – при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Различия считали достоверными (статистически значимыми) при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Всего обследовано 159 пациентов. При обследовании применяли методики: анализ мокроты на МБТ методом микроскопии окраской по Ziehl-Neelsen ( $n=159$ ), анализ БАЛЖ, полученный при ФБС ( $n=158$ ) и молекулярно-генетический метод (МГМ) с технологией GX ( $n=159$ ). Сравнивались клинические проявления: температура, одышка, кашель и боли в грудной клетке.

По результатам исследования методом микроскопии мазка окраской по Цилю-Нильсену положительный анализ мокроты был у 29 пациентов, бронхоальвеолярной жидкости еще у 20. Всего методом микроскопии с окраской по Ziehl-Neelsen было выявлено 49 случаев, что составило 31% от всех обследованных. На метод GX были направлены мокрота и БАЛЖ всех 159 пациентов. Из них положительный результат

получен у 119 пациентов. у 118 из них положительный результат при посеве BACTEC MGIT. Таким образом, с помощью GX было верифицировано 118 случаев туберкулеза в пульмонологическом стационаре (рис.1). При этом почти у всех пациентов с положительными результатами бактериоскопии и иммунодиагностики были и положительные результаты GeneXpert MTB/RIF и BACTEC MGIT.

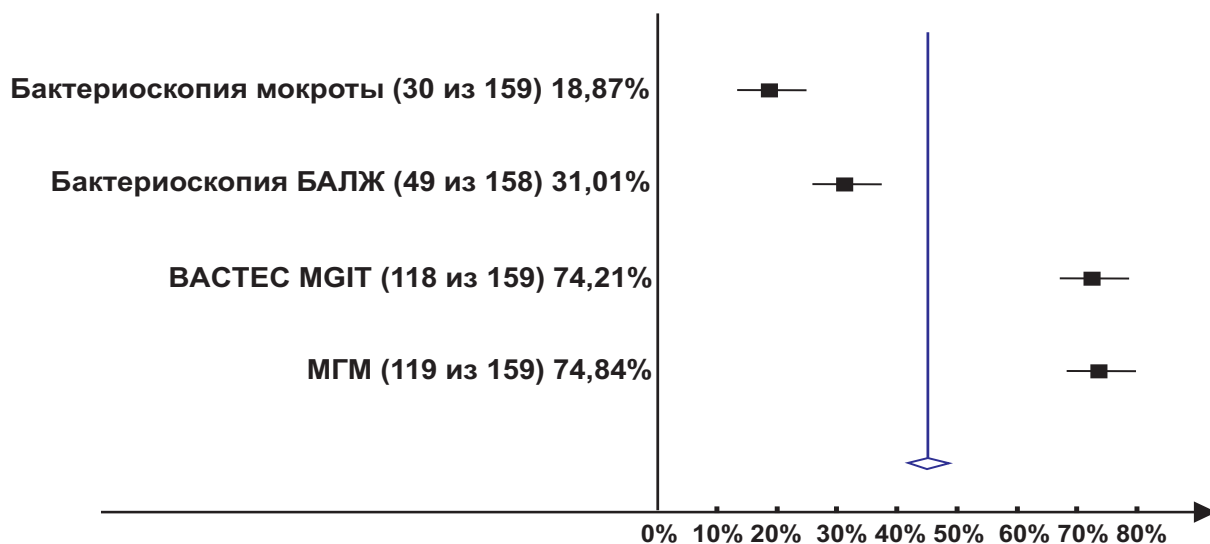


Рис. 1. Доля положительных результатов разных методов диагностики туберкулеза.  
Fig.1. The proportion of positive results of different methods of diagnosis of tuberculosis.

По результатам для проведения сравнительного анализа по данным обследования сформировано две группы 1 - группа 118 пациентов с диагнозом «туберкулез», 2 группа 40 пациентов с диагнозом «пневмония».

Средний возраст всех обследованных составил  $40,21 \pm 0,87$ , в группе пациентов с туберкулезом –  $41,29 \pm 1,05$ , с пневмонией  $37 \pm 1,37$ , ( $p=0,066$ ) (рис.2).

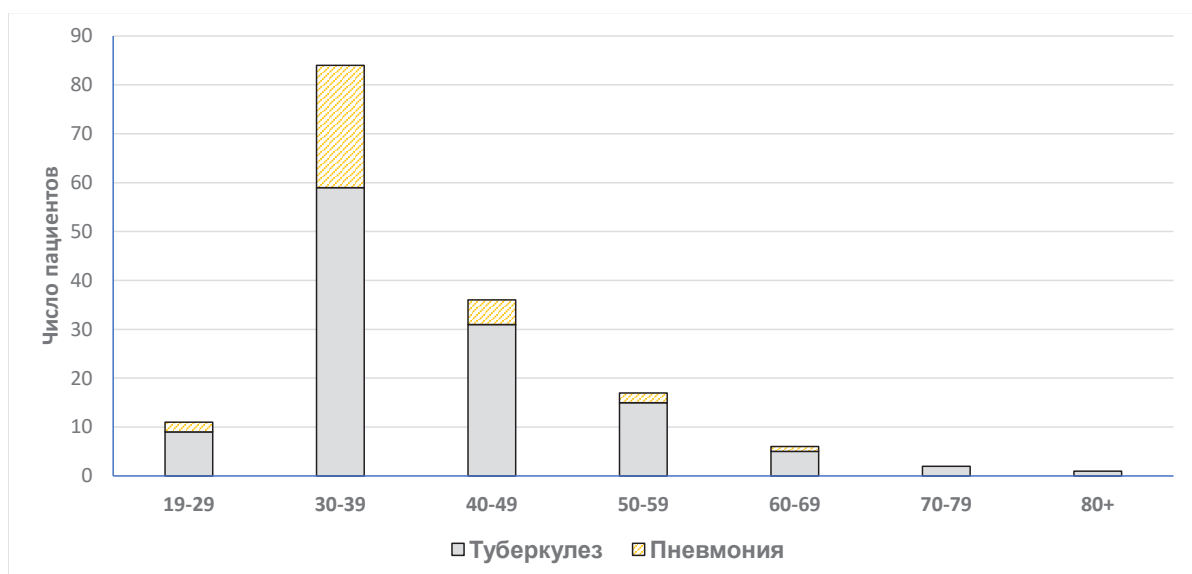


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту.  
Fig. 2. Distribution of patients by age.

Если туберкулезом чаще болеют лица молодого и среднего возраста, то пневмония характерна чаще для лиц старшего и пожилого возраста. В данном исследовании, пациенты с пневмонией наиболее часто были в возрастной группе 30-39 лет, также, как и пациенты с туберкулезом ( $p=0,066$ ). Молодой возраст в данной группе рассматривался как фактор вероятности туберкулеза.

Туберкулез легких в РФ чаще встречается у мужчин, соотношение 3:1 отмечается уже многие десятилетия [2]. Среди всех обследованных в нашем исследовании преобладали мужчины, составляя 70,4% от всех обследованных. Среди 119 пациентов с туберкулезом 86 мужчин (72,3% ДИ: 64,2% - 79,3%), при пневмонии также значительная доля мужчин, 26/40 (65,0% ДИ: 50,9% - 77,3%),  $p=0,249$ .

Проведен сравнительный анализ факторов риска по туберкулезу в группах.

При изучении социального статуса безработных были 82% ( $n=130$ ), работающих только 14% ( $n=23$ ), относящихся к пенсионерам и инвалидам всего 4%, ( $n=6$ ). Средний возраст мужчин среди безработных ( $38,72\pm 0,78$ ) и работающих ( $39,83\pm 1,6$ ) не отличался,  $p=0,452$ . Среди пациентов с туберкулезом традиционно сохраняется понятие «неработающие трудоспособного возраста», что отражено во многих научных исследованиях России [2, 4]. В данном исследовании также отмечена эта особенность.

Из социальных факторов риска при сравнении в группе с туберкулезом отмечается преобладание потребителей инъекционных наркотиков (ПИН),  $p=0,066$ , с гепатитом,  $p=0,076$ , лиц БОМЖ,  $p=0,049$  и находившихся в МЛС,  $p=0,034$  (табл.1).

Таблица 1.

### Сравнительный анализ факторов риска по туберкулезу среди обследованных

Table 1.

#### Comparative analysis of tuberculosis risk factors among the examined

Фактор	Туберкулез	Пневмония	Всего	P
Безработный	98 (82,4%)	32 (80,0%)	130 (81,1%)	0,452
ВИЧ-инфекция	75 (63,0%)	30 (75,0%)	105 (66,0%)	0,115
ПИН	44 (37,0%)	9 (22,5%)	53 (33,3%)	0,066
Гепатит	33 (27,7%)	6 (15,0%)	39 (24,5%)	0,076
Сизо (МЛС)	37 (31,1%)	6 (15,0%)	43 (27,0%)	0,034
БОМЖ	6 (5,0%)	6 (15,0%)	12 (7,5%)	0,049
ХОБЛ	9 (7,6%)	4 (10,0%)	13 (8,2%)	0,237
Туберкулез в анамнезе	6 (5,0%)	0 (0,0%)	6 (3,8%)	0,170

При сравнительном анализе клинических проявлений отмечено, что наиболее часто в группе «туберкулез» отмечался непродуктивный кашель, что определяет сложности сбора мокроты для проведения анализа, у пациентов с

пневмонией кашель достоверно чаще был продуктивным ( $p=0,031$ ), одышка при поступлении в пульмонологический стационар чаще была у пациентов с выявленным туберкулезом  $p=0,039$ , (табл.2).

Таблица 2.

### Клинические проявления у пациентов при поступлении в отделение пульмонологии

Table 2.

#### Clinical manifestations in patients upon admission to the Department of pulmonology

Фактор	Туберкулез	Пневмония	Всего	P
Кашель				
Отсутствие кашля	13 (10,9%)	12 (30,0%)	25 (15,7%)	0,031
Непродуктивный	71 (59,7%)	5 (12,5%)	76 (47,8%)	
Продуктивный	35 (29,4%)	23 (57,5%)	58 (36,5%)	
Одышка	43 (36,4%)	8 (20,0%)	51 (32,3%)	0,039
Боль в грудной клетке	22 (18,5%)	8 (20,0%)	30 (18,9%)	0,499
Температура	38,39 $\pm$ 0,12	38,43 $\pm$ 0,06	38,42 $\pm$ 0,06	0,753

Для подтверждения этиологической диагностики микобактерий к туберкулезному комплексу применялся посев на жидкие среды BACTEC MGIT,

положительный результат был в 118 случаях.

Проведено сопоставление применяемых методов диагностики: (табл.3).

Таблица 3.

**Сопоставление методов выявления методов МБТ**

Table 3.

**Comparison of methods for identifying MBT methods**

Мокрота (по Z-N)	БАЛЖ МБТ (-) (по Z-N)	БАЛЖ МБТ(+) (по Z-N)	p
МБТ -	89	39	P= 0,459
МБТ +	20	10	
Мокрота (по Z-N)	GeneXpert MTB/RIF (-)	GeneXpert MTB/RIF (+)	p
МБТ -	40	89	p=0,021
МБТ +	0	30	
Бронхоальвеолярная жидкость (по Z-N)	GeneXpert MTB/RIF (-)	GeneXpert MTB/RIF (+)	p
МБТ-	39	70	p=0,032
МБТ +	1	48	

При сопоставлении методов выявления МБТ, наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают МГМ, если бактериоскопия дает положительный результат, то и GeneXpert MTB/RIF тоже.

гепатитом,  $p=0,991$ , нахождением в МЛС,  $p=0,866$ , наличием сопутствующих заболеваний,  $p=0,288$ , с ТБ в анамнезе,  $p=0,385$  статистически значимых различий не обнаружено

При сравнительном анализе данных обследования в группах: с полом  $p=0,799$ , со средним возрастом,  $p=0,272$  с социальным статусом,  $p=0,485$ , ВИЧ,  $p=0,974$ , приемом АРТ у ВИЧ-инфицированных,  $p=0,558$ , наркоманией,  $p=0,304$ ,

Для дополнительной проверки гипотезы об отсутствии существенных различий между пациентами с диагнозами «туберкулез» и «пневмония» по перечисленным переменным была проведена кластеризация с делением на две группы (табл. 4).

Таблица 4.

**Распределение пациентов по диагнозам и кластерам**

Table 4.

**Distribution of patients by diagnosis and cluster**

Группа	Номер кластера			p
	1	2	Всего	
Туберкулез	58	60	118	0,209
Пневмония	18	22	40	
Всего	76	82	158	

В качестве метода кластеризации была выбрана кластеризация по K-средним от нормализованных по Blom (с приведением к распределению с нулевым средним и единичной дисперсией). При сопоставлении принадлежности пациента к кластеру и диагнозу было получено следующее: Первый кластер состоит из пациентов, у которых (в среднем) выше температура, чаще одышка, чаще кашель, больше ВИЧ-инфицированных и т.д., второй кластер состоит из пациентов с ха-

рактерной рентгенологической картиной, но меньшей выраженностью клинических проявлений. При разделении на кластеры достоверных отличий в распределении по диагнозам не отмечено, что отражает объективные трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмонии в практике пульмонолога.

**Обсуждение.** Технология GeneXpert разработанная в 2009 году, в РФ применяется с 2011 года. В соответствии с последними международ-

ными рекомендациями для диагностики пациентов предпочтение должно отдаваться молекулярным диагностическим тестам и посевам на жидких средах. Оценивая отечественный опыт микробиологической диагностики туберкулеза, в РФ начиная с 2015 г. молекулярно-генетические методы (МГМ) исследования официально включены в схемы обследования пациентов приказом Минздрава от 29.12.14 № 951 и являются обязательными для использования в практике диагностических лабораторий противотуберкулезных учреждений [26].

На сегодняшний день в диагностическом минимуме ОЛС остается микроскопия мазка окраской по Ziehl-Neelsen. Повышение возможности быстрой диагностики туберкулеза для отделений пульмонологии, оказывающих помощь в экстренном порядке является важным. В данном исследовании показана низкая чувствительность методики при высокой специфичности метода. Информативность микроскопических методов значительно варьирует и зависит от множества факторов, в том числе от иммунного статуса пациента с ВИЧ-инфекцией и уровня лаборатории, в которой проводится исследование при коинфекции ВИЧ/ТБ, задержка диагностики приводит к отсроченному началу противотуберкулезной терапии [16, 4, 27]. Применение в общей лечебной сети (ОЛС) экспресс-метода для поиска МБТ представляется перспективной в учреждениях, где отмечается выявление туберкулеза по обращаемости с жалобами [4, 15, 27].

**Заключение.** Проведенный анализ показывает объективные трудности верификации диагноза «туберкулез» среди пациентов пульмонологического профиля, особенно в регионах с высоким распространением ВИЧ-инфекции. При наличии общности факторов риска по туберкулезу, а также схожести групп по полу и возрасту диагноз «туберкулез» без получения МБТ поставить практически невозможно. Получение же абсолютного диагностического критерия «микобактерии туберкулеза» является сложной задачей. При существующем алгоритме проведения диагностического минимума верификация туберкулеза по методу простой бактериоскопии окраской по Ziehl-Neelsen составила всего 31% случаев от выявленных при применении GX (n=118), диагноз у которых подтвержден культуральным методом.

Внедрение методики GeneXpert MTB/RIF, как экспресс-диагностики в диагностический минимум пульмонологических стационаров приведет к правильной маршрутизации пациентов с выявленным туберкулезом.

Настоящее исследование проводилось в рамках выполнения НИОКР № 121051700033-3 «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021).

**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

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

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tiberi S, Migliori GB, Centis R. Commemorating Tiberi S, Migliori GB, Centis R. Commemorating WORLD TB DAY 2020: "ITS TIME" – Its time to End the Global TB Epidemic. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 92: S1-S4. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.001
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1: Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С.9-21. [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Zabolevayemost', smertnost' i rasprostranennost' kak pokazateli bremeni tuberkuleza v regionakh VOZ, stranakh mira i v Rossiyskoy Federatsii. Chast' 1: Zabolevayemost' i rasprostranennost' tuberkuleza [Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in who regions, countries of the world and the russian federation; Part 1: Tuberculosis incidence and prevalence]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung disease]. 2017; 95 (6): 9-21. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21
3. Гусейналиева Н.В. Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С.41-46. [Guseynaliev N. V. Sovershenstvovaniye vyavleniya tuberkuleza v uchrezhdeniyakh pervichnogo meditsinskogo zvena i yego vliyaniye na pokazatel' zabolevayemosti [Improved detection of tuberculosis in primary health care and its impact on the incidence]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and

- Lung Diseases]. 2020; 98 (10): 41-46. (In Russ.)). DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-41-46
4. Догадаева Е.Г., Лопатина Т.Н., Соколов В.Д. Особенности диагностики туберкулеза // Врач. – 2020. – Т. 31, № 10. – С. 74-84. [Dogadaeva EG, Lopatina TN, Sokolov VD. Osobennosti diagnostiki tuberkuleza [Tuberculosis Diagnostic Features]. Vrach [The Doctor]. 2020; 31 (10): 74-84. (In Russ.)). DOI: 10.29296/25877305-2020-10-14
  5. Павлунин А.В., Шарафутдинова М.А., Борисова С.Б., и др. Причины несвоевременного выявления и ошибки диагностики туберкулеза органов дыхания в общей лечебной сети // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С.63-66. [Pavlunin AV, Sharafutdinova MA, Borisova SB, Mishanov RF, Medovarov EV. Prichiny nesvoevremennogo vyjavlenija i oshibki diagnostiki tuberkuleza organov dyhaniija v obshhej lechebnoj seti [Causes of late detection and diagnostic errors of respiratory tuberculosis in the general medical network]. Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]. 2015; 2: 63-66. (In Russ.)).
  6. Данцев В.В., Иванов В.В., Карпущенко В.Г., и др. Проблемы дифференциальной диагностики туберкулеза легких и внебольничной пневмонии у военнослужащих // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 2 (4). – С.32-37. [Dantsev VV, Ivanov VV, Karpuschenko VG, Muchaidze RD, Kharitonov MA, Kitsishin VP, Shitov YuN. Problemy differentsial'noy diagnostiki tuberkuleza legkikh i vnebol'nichnoy pnevmonii u voyennosluzhashchikh [Problems of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and community acquired pneumonia at military servicemen]. Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii [Bulletin of the Russian military medical academy]. 2015; 4 (52): 32-37. (In Russ.)).
  7. Карпина Н.Л. Особенности дифференциальной диагностики заболеваний легких с синдромом инфильтрации // Вестник ЦНИИТ. – 2018. – № 1. – С.26-32. [Karpina NL. Osobennosti differentsial'noy diagnostiki zabolevaniy legkikh s sindromom infil'tratsii [The peculiarities of differential diagnosis of pulmonary diseases characterized by infiltration]. Vestnik CNIIT [Bulletin of TsNIIT]. 2018; 1: 26-32. (In Russ.)). DOI: 10.7868/S2587667818010041
  8. Дубровская И.И., Багишева Н.В., Мордык А.В., и др. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2020. – Т. 3, № 3. – С.305-311. [Dubrovskaya II, Bagisheva NV, Mordyk AV, Nebesnaya EYu, Bakhshieva LI. Vyjavleniye i differentsial'naya diagnostika tuberkuleza u patsiyentov pul'monologicheskogo otdeleniya s vnebol'nichnoy pnevmoniyey i khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease]. Pulmonologiya [Pulmonology]. 2020; 3 (3): 305-311. (In Russ.)). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-305-311
  9. Veselova E, Panova A, Kaminskiy G, Testov V, Samoilova A, Vasilyeva I. Mycobacterium tuberculosis detection rates by molecular genetic methods among patients with tuberculosis in the Russian Federation. European Respiratory Journal, Supplement. 2019; 54 (S63): PA2991. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2991
  10. Shi J, Dong W, Ma Y, et al. Genexpert MTB/RIF outperforms mycobacterial culture in detecting mycobacterium tuberculosis from salivary sputum. BioMed Research International. 2018; 4: 1-5. DOI: 10.1155/2018/1514381
  11. Stevens WS, Scott LE, Noble L, Gous N, Dheda K. Impact of the Genexpert MTB/RIF technology on tuberculosis control. Microbiology Spectrum. 2017; 5 (1): TBTV2-0040-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.TBTV2-0040-2016
  12. Экспертное заключение членов основной группы Европейской лабораторной инициативы, подготовленное для Европейского региона. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов. – ВОЗ, 2017. – 40 с. [Vsemimaya organizatsiya zdravookhraneniya [World health organization]. Algoritm laboratornoj diagnostiki i monitoringa lechenija tuberkuleza legkih i tuberkuleza s lekarstvennoj ustojchivost'ju na osnove primeneniya sovremennyh bystryh molekulyarnyh metodov [Algorithm for laboratory diagnosis and monitoring of the treatment of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis based on the use of modern fast molecular methods]. Jekspertnoe zakljuchenie chlenov osnovnoj gruppy Evropejskoj laboratornoj iniciativy, podgotovlennoe dlja Evropejskogo regiona [Expert opinion of the members of the core group of the European Laboratory Initiative, prepared for the European Region]. 2017; 40 p. (In Russ.)).
  13. Автоматизированная технология амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени для быстрого, одновременного выявления туберкулеза и устойчивости к рифампицину: анализ Xpert MTB/RIF для диагностики легочного и внелегочного туберкулеза у взрослых и детей. – ВОЗ, 2013. – 40 с. [Vsemimaya organizatsiya zdravookhraneniya [World health organization]. Avtomatizirovannaja tehnologija amplifikacii nukleinovyh kislot v rezhime real'nogo

- vremeni dlja bystrogo, odnovremennogo vyjavlenija tuberkuleza i ustojchivosti k rifampicinu: analiz Xpert MTB/ RIFdlja diagnostiki legochnogo i vnelegochnogo TB u vzroslyh i detej [Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid, simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in adults and children]. 2013; 40 p. (In Russ.)]
14. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е., и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – Москва: Российское общество фтизиатров, 2015. – 36 с. [Chernousova LN, Sevast'janova JeV, Larionova EE, Smirnova TG, Andreevskaja SN, Popov SA, Zhuravlev VJu, Puzanov VA, Mar'jandyshev AO, Vahrusheva DV, Kravchenko MA, Safonova SG, Vasil'eva IA, Jergeshov AJe. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po organizacii i provedeniju mikrobiologicheskoj i molekulyarno-geneticheskoj diagnostiki tuberkuleza [Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis]. Moskva: Rossiyskoye obshchestvo ftiziatrov [Moscow: Russian Society of Phthisiologists]. 2015; 36 p. (In Russ.)].
  15. Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н. Новые технологии диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза // Вестник Российской академии медицинских наук. 2019. – Т. 74, № 6. – С.413-422. [Ergeshov AE, Chernousova LN, Andreevskaya SN. Novyye tekhnologii diagnostiki lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza [New technologies for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis]. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 2019; 74 (6): 413-422. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1163
  16. Викторова И.Б., Дегтярева С.Ю., Кулабухова Е.И., и др. Обнаружение микобактерий туберкулеза в мокроте у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез различными методами (обзор литературы) // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С.30-38. [Viktorova IB, Degtyareva SYu, Kulabukhova EI, Beloborodova EN, Zimina VN. Obnaruzheniye mycobacterium tuberculosis v mokrote u bol'nykh koinfektsiyey VICH/tuberkulez razlichnymi metodami (obzor literatury) [Detection of mycobacterium tuberculosis in sputum patients coinfecting with HIV/tuberculosis by various methods (literature review)]. Zhurnal infektologii [Jurnal Infektologii]. 2018; 10 (2): 30-38. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-30-38
  17. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., и др. Сравнение картриджной технологии Xpert MTB/RIF с микробиологическими методами выявления микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С.25-29. [Andreevskaya SN, Smirnova TG, Larionova EE, Burakova MV, Vasiljeva IA, Chernousova LN. Sravneniye kartridzhnoy tekhnologii Xpert MTB/RIF s mikrobiologicheskimi metodami vyavleniya mikobakteriy tuberkuleza i opredeleniya lekarstvennoy chuvstvitel'nosti [Comparison of XPERT MBT/RIF cartridge technology with microbiological methods for mbt detection and drug susceptibility testing]. Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]. 2013; 2: 25-29. (In Russ.)]
  18. Елисеев П.И., Детъен А., Дэйкомб Р., и др. Влияние внедрения молекулярно-генетических методов на сроки начала химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Архангельской области // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С.10-17. [Eliseev PI, Detjen A, Dacombe R, Pillips P, Squire SB, Maryandyshev AO. Vliyaniye vnedreniya molekulyarno-geneticheskikh metodov na sroki nachala khimioterapii bol'nykh tuberkulezom s MLU MBT v Arkhangel'skoy oblasti [Impact of molecular genetic methods on the initiation of chemotherapy in multiple drug resistant tuberculosis patients in Arkhangel'sk region]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2017; 95 (12): 10-17. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-10-17
  19. Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Русакова Л.И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С.9-17. [Tsybikova EB, Punga VV, Rusakova LI. Tuberkulez, sochetannyy S VICH-infektsiyey, v Rossii: statistika i vzaimosvyazi [Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia: statistics and correlations]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2018; 96 (12): 9-17. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-12-9-17
  20. Загдын З.М. Организация выявления туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации с высоким уровнем её распространенности // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 2. – С.8. [Zagdyn ZM. Organizatsiya vyavleniya tuberkuleza sredi patsiyentov s VICH-infektsiyey v sub'yektakh Rossiyskoy Federatsii s vysokim urovnem yeyo rasprostranennosti [Organization of tuberculosis screening among HIV-Infected patients in the Russian regions with high HIV prevalence]. Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of population health]. 2019; 65 (2): 8. (In Russ.)]. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-2-8



21. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., и др. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С.5-10. [Shugaeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Zarbuev AN, Untanova LS. Vliyaniye VICH-infektsii na napryazhennost' epidemicheskogo protsessa tuberkuleza na territorii vysokogo riska obeikh infektsiy [Impact of HIV infection on the intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2018; 96 (2): 5-10. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10
22. Чжао И., Загдын З.М., Павлова М.В., и др. Туберкулез и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: факторы риска МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (обзор) // Медицинский альянс. – 2020. – Т. 8, № 1. – С.6-13. [Zhao Y, Zagdyn Z, Pavlova M, Archakova L, Sokolovich E, Yablonskiy P. Tuberkulez i VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii: faktory riska MЛУ-TB sredi patsiyentov s VICH-infektsiyey (obzor) [Tuberculosis and HIV in the Russian Federation: Risk Factors of MDR-TB in HIV-infected Patients (review)]. Meditsinskiy al'yans [Medical Alliance]. 2020; 8 (1): 6-13. (In Russ.)]. DOI: 10.36422/23076348-2020-8-1-6-13
23. Reechaipichitkul W, Phetsuriyawong A, Chaimanee P, Ananta P. Diagnostic test of sputum Genexpert MTB/RIF for smear negative pulmonary tuberculosis. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 2016; 47 (3): 457-466.
24. Adil A, Shareef H. Molecular detection of the mutation in rpoB gene responsible to rifampicin resistance in mycobacterium tuberculosis. Biochemical and Cellular Archives. 2019; 19 (2): 4431-4434. DOI: 10.35124/bca.2019.19.2.4431
25. Елисеев П.И., Тарасова И.В., Марьяндышев А.О. Роль молекулярно-генетических методов в повышении эффективности диагностики туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 9. – С.19. [Eliseev PI, Tarasova IV, Maryandyshov AO. Rol' molekulyarno-geneticheskikh metodov v povyshenii effektivnosti diagnostiki tuberkuleza s lekarstvennoy ustoychivost'yu mikobakteriy [The role of molecular genetic methods in improving the effectiveness of diagnosis of tuberculosis with drug-resistant mycobacteria]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2014; 91 (9): 19. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-9-19-19
26. Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С.1-17. [Sevastyanova EV, Chernousova LN. Sovremennyye algoritmy mikrobiologicheskoy diagnostiki tuberkuleza [Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2018; 96 (7): 11-17. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17
27. Мотанова Л.Н., Грабовская М.С., Фольц И.В. Возможности специфических иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С.46-51. [Motanova LN, Grabovskaya MS, Folts IV. Vozmozhnosti spetsificheskikh immunologicheskikh testov u patsiyentov s tuberkulezom v sochetanii s VICH-infektsiyey [Possibilities of specific immunological tests in patients with TB/HIV coinfection]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2021; 99 (10): 46-51. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-10-46-51

## ОЦЕНКА КУЛЬТУРОМА ОТДЕЛЯЕМОГО ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И СОДЕРЖИМОГО ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

**ЖЕСТКОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, 443079, Россия, Самара, ул. Гагарина, 18, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**ЛЯМИН АРТЕМ ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-5905-1895, докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, 443079, Россия, Самара, ул. Гагарина, 18, e-mail: avlyamin@rambler.ru

**ПОБЕЖИМОВА ОЛЬГА ОЛЕГОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9593-4807, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, 443079, Россия, Самара, ул. Гагарина, 18, e-mail: ImmunologSamara888@yandex.ru

**Реферат. Цель исследования** – изучить видовое разнообразие микрофлоры отделяемого верхних дыхательных путей и содержимого толстой кишки у пациентов с atopическим дерматитом. **Материалы и методы.** В исследование включены 80 больных atopическим дерматитом. Пациенты поделены на три группы по степени тяжести клинического проявления atopического дерматита (согласно показателю SCORAD). У пациентов проводился сбор биоматериала из ротоглотки, носовой полости и кишечника. Посев материала проводился на расширенный перечень питательных сред. Колонии всех выросших микроорганизмов идентифицировались с использованием метода MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе MicroflexLT (Bruker, Германия) методом прямого нанесения и расширенного нанесения с использованием муравьиной кислоты. **Результаты и их обсуждение.** При посеве кала пациентов с atopическим дерматитом выявлены статистически достоверные различия для следующих микроорганизмов, в зависимости от степени тяжести: в стадии ремиссии выявлены *Enterococcus faecium* (61%), *Streptococcus anginosus* (16.7%), *Parabacteroides distasonis* (22.2%); в стадии обострения с ограниченной формой atopического дерматита выявлены *Enterococcus faecalis* (39.3%), *Lactobacillus fermentum* (16.1%), *Streptococcus parasanguinis* (9%); в стадии обострения с распространенной формой atopического дерматита выявлены *Klebsiella pneumoniae* (50%), *Klebsiella oxytoca* (50%), *Enterococcus mundtii* (16.7%), *Echerichia vulneris* (16.7%), *Lactobacillus alivarius* (83.3%), *Raoultella ornithinolytica* (16.7%), *Enterococcus avium* (50%), *Enterobacter asburie* (16.7%), *Citrobacter braaki* (33.3%), *Bacteroides vulgatus* (33.3%), *Bifidobacterium adolescentis* (16.7%), *Enterococcus durans* (16.7%), *Lactobacillus crispatus* (16.7%), *Corynebacterium amycolatum* (33.3%), *Streptococcus anguinis* (16.7%). При посеве отделяемого ротоглотки пациентов с atopическим дерматитом выявлены статистически достоверные различия для следующих микроорганизмов, в зависимости от степени тяжести: в стадии ремиссии выявлены *Streptococcus australis* (11.1%); в стадии обострения с ограниченной формой atopического дерматита выявлены *Rothia mucilaginosa* (19.6%), *Streptococcus alivarius* (39.3%); в стадии обострения с распространенной формой atopического дерматита выявлены *Streptococcus anginosus* (16.7%), *Candida albicans* (33.3%), *Streptococcus gordonii* (16.7%), *Staphylococcus haemolyticus* (16.7%), *Neisseria oralis* (33.3%), *Corynebacterium amycolatum* (16.7%), *Kocuria rhizophila* (33.3%), *Lactobacillus rhamnosus* (16.7%). При посеве отделяемого из носа пациентов с atopическим дерматитом выявлены статистически достоверные различия для следующих микроорганизмов, в зависимости от степени тяжести: в стадии ремиссии выявлены *Staphylococcus haemolyticus* (16.7%), *Staphylococcus lugdunensis* (11.1%), *Staphylococcus coritii* (11.1%); в стадии обострения с распространенной формой atopического дерматита выявлены *Proteus mirabilis* (16.7%), *Streptococcus vestibularis* (16.7%), *Streptococcus sobrinus* (16.7%), *Staphylococcus warneri* (16.7%), *Corynebacterium coyleae* (16.7%), *Lactobacillus plantarum* (16.7%). **Выводы.** Полученные нами результаты свидетельствуют о ферментативной недостаточности и значительных изменениях в качественном составе микробиоты у пациентов с atopическим дерматитом, что влечет за собой нарушение иммуномодулирующей функции организма.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, микробиота, ротоглотка, полость носа, кишечник, иммунопатогенез.

**Для ссылки:** Жестков, А.В. Оценка культурома отделяемого верхних дыхательных путей и содержимого толстой кишки у пациентов с atopическим дерматитом / А.В. Жестков, А.В. Лямин, О.О. Побежимова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.17–25. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).17-25

## EVALUATION OF CULTUROMA OF THE DISCHARGE OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT AND THE CONTENTS OF THE COLON IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

**ZHESTKOV ALEXANDER V.**, ORCID ID: 0000-0002-3960-830X, MD, D. Med. Sci., Professor, Chief of the Department of Clinical Microbiology, Allergology and Immunology, Samara State Medical University. 443079, Russia, Samara, Gagarina Str., 18, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

**LYAMIN ARTEM V.**, ORCID ID: 0000-0002-5905-1895, MD, D. Med. Sci., Associate Professor, Department of Clinical Microbiology, Allergology and Immunology, Samara State Medical University. 443079, Russia, Samara, Gagarina Str., 18, e-mail: avlyamin@rambler.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the study is to study the species diversity of the microflora of the discharge of the nose, oropharynx and the contents of the colon in atopic dermatitis. **Material and methods.** The study included 80 patients with atopic dermatitis. Patients are divided into 3 groups depending on the severity of AD (Focusing on the SCORAD scale). The patients underwent collection of biomaterials from the oral and nasal cavities and intestines. Sowing of the material was carried out on an extended list of nutrient media. As a result of the MALDI-ToF mass spectrometry on the Microflex LT (Bruker, Germany), the resulting microorganisms were recognized by direct and extended deposition using formic acid. **Results and discussion.** When seeding feces patients from all groups, statistically significant differences were revealed for the following microorganisms, depending on the severity: Enterococcus faecium (61%), Streptococcus anginosus (16.7%), Parabacteroides distasonis (22.2%) were found in remission; at the stage of exacerbation with exacerbation of atopic dermatitis in the form of a limited form - Enterococcus faecalis (39.3%), Lactobacillus fermentum (16.1%), Streptococcus parasanguinis (9%); with a common form of exacerbation, Klebsiella pneumonia (50%), Klebsiella oxytoca (50%), Enterococcus mundtii (16.7%), Echerichia vulneris (16.7%), Lactobacillus salivarius (83.3%), Raoultella ornithinolytica (16.7%), Enterococcus avium (50%), Enterobacter asburie (16.7%), Citrobacter braaki (33.3%), Bacteroides vulgates (33.3%), Bifidobacterium adolescentis (16.7%), Enterococcus durans (16.7%), Lactobacillus crispatus (16.7%), Corynebacterium amycolatum (33.3%), Streptococcus sanguinis (16.7%). Inoculation of oropharyngeal discharge from patients with atopic dermatitis revealed statistically significant differences for the following microorganisms, depending on the severity: Streptococcus australis (11.1%) was detected in remission; in the stage of exacerbation with a limited form of atopic dermatitis, Rothia mucalaginosa (19.6%), Streptococcus salivarius (39.3%) were identified; in the stage of exacerbation with a widespread form of atopic dermatitis, Streptococcus anginosus (16.7%), Candida albicans (33.3%), Streptococcus gordonii (16.7%), Staphylococcus haemolyticus (16.7%), Neisseria oralis (33.3%), Corynebacterium amycolatum (16.7%), Kocuria rhizophila (33.3%), Lactobacillus rhamnosus (16.7%). Inoculation of nasal discharge from patients with atopic dermatitis revealed statistically significant differences for the following microorganisms, depending on the severity: Staphylococcus haemolyticus (16.7%), Staphylococcus lugdunensis (11.1%), Staphylococcus copitis (11.1%) were found in remission. At the stage of exacerbation with a widespread form of atopic dermatitis, Proteus mirabilis (16.7%), Streptococcus vestibularis (16.7%), Streptococcus sobrinus (16.7%), Staphylococcus warneri (16.7%), Corynebacterium coyleae (16.7%), Lactobacillus plantarum (16.7%). **Conclusion.** Our results indicate enzymatic deficiency and significant changes in the qualitative composition of the microbiota in people with atopic dermatitis, which violates the body's immunomodulating function.

**Key words:** atopic dermatitis, microbiota, oral cavity, nose, intestines, immunopathogenesis.

**For reference:** Zhestkov AV, Lyamin AV, Pobezhimova OO. Evaluation of the culturoma of the discharge of the upper respiratory tract and the contents of the colon in patients with atopic dermatitis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1):17–25. **DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(1).17-25

**Введение.** Атопический дерматит (АтД) – это хроническое аллергическое заболевание, характеризующееся кожными проявлениями ответных механизмов иммунной системы на воздействие патогенов извне. Часто проявляется в тяжелой форме, поражая кожу, может возникать в раннем грудном, детском возрасте. Заболевание обусловлено генетически и является хроническим [1]. АтД – практически самое распространенное воспалительное заболевание кожи (20%-40% среди заболеваний кожи во всем мире) как среди женщин, так и среди мужчин, [2]. АтД выявляется в основном в социально и экономически процветающих странах [3].

АтД ухудшает социализацию ребенка, вызывает его психологический дисбаланс [4]. АтД у детей является фактором риска «атопического марша» (поэтапного клинического проявления аллергических заболеваний). При сниженной иммунной ответной реакции организма АтД у детей может осложняться присоединением вторичной инфекции (вирусной, бактериальной, грибковой). Рост численности людей с проявлениями АтД, первый период обострения в грудном возрасте, отсутствие ремиссии, резистентность к известным методам лечения придают деталям

иммуннопатогенеза атопического дерматита особую актуальность [5].

Одним из факторов развития и прогрессирования АтД является нарушение микробиоты верхних дыхательных путей и кишечника, которые играют существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладают протективным действием в отношении развития АтД. Способность бактерий заселять определенный биотоп тела человека обусловлена наличием факторов колонизации и персистенции [6].

Микробиота полости носа один из главных элементов защитных факторов стабильности микробиоты верхних дыхательных путей организма. Микрофлора, живущая на слизистой оболочке носовой полости, является фильтром, который не дает патогенам проникнуть в организм через органы дыхательной системы. Ослабление защитных факторов нормальной микробиоты, а именно, снижение преобладающей и угнетающей силы, может привести к воспалению в органах верхних дыхательных путей. Дисбаланс в микробиоценозе возникает вследствие изменения взаимодействий между бактериями. Так, например, при нарушении баланса в микробиоценозе сли-

зистой полости носа, формируется риск диссеминации золотистого стафилококка, что вызывает гнойные очаги инфекции разной локализации [7].

Число выявления и уровень экспрессии факторов колонизации и персистенции представителями нормальной микрофлоры носа зависят от возраста. Имеются различия в частоте проявления свойств микроорганизмами, обитающими на слизистой оболочке носа детей и взрослых. Представители рода *Staphylococcus*, выделенные от взрослых, чаще характеризовались антилизоцимной активностью (АЛА) (85,3% штаммов против 45,6% у детей), антиинтерфероновой активностью (АИА) (39,7% штаммов против 24,3% у детей), бактериоциногенностью (62,5% штаммов против 19,5% у детей) и антагонизмом против микрококков (73,5% против 30,5% у детей). Выявлены различия и в уровне экспрессии факторов персистенции микроорганизмами, обитающими на слизистой оболочке носа взрослых и детей. Среди разных таксонов микроорганизмов, выделенных от взрослых, уровень экспрессии АЛА был выше, чем у штаммов от детей. Среди стафилококков уровень экспрессии АЛА оказался в 2,5 раза выше в биоптатах слизистой оболочки носа у взрослых, чем у детей; среди коринобактерий – в 2,9 раз выше; среди энтеробактерий – в 3,3 раза выше, чем в биоптатах слизистой оболочки носа детей [8].

Микрофлора носоглотки, как и носовых ходов, представлена микрококками, коагулазоотрицательными стафилококками, нейссериями. Кроме того, со слизистой оболочки носоглотки также можно выделить бранхамеллы, гемофильные палочки, стрептококки, анаэробные кокки, вейлонеллы, бактериоиды. Таким образом, микрофлора слизистой носа здоровых людей разнообразна. Ее качественный и количественный состав зависит от возраста человека и микрофлоры окружающей среды [9].

Иногда отмечается взаимосвязь между количеством и частотой проявления различных таксонов нормальной микрофлоры на слизистой оболочке носа. Так, например, по значению ПМО (полный молекулярный ответ) коагулазоотрицательные стафилококки (представители нормальной основной микрофлоры) часто выявляются (от 72,0% до 96,6%) на слизистой оболочке носа как у взрослых, так и у детей. По количественному показателю нормальную микрофлору слизистой оболочки носа можно дифференцировать на три группы: основная, добавочная и случайная [10].

У взрослых основную микрофлору слизистой оболочки носа представляют коагулазоотрицательные стафилококки, микрококки, коринебактерии, стрептококки и бациллы. У детей основная микрофлора состоит только из коагулазоотрицательных стафилококков, микрококков, непатогенных коринебактерий, а стрептококки составляют добавочную флору.

Из микроценозов биотопов человека наиболее многообразна микрофлора органов дыхательной системы, особенно верхнего отдела. Она отлича-

ется своим нестабильным составом, где каждый микробиотоп заменяется другим. В каждом отделе носоглотки – свой состав микрофлоры.

Микробиота верхних дыхательных путей человека локализуется в трех биотопах: носовые ходы, носоглотка, ротоглотка [11]. Следующей по значимости после микрофлоры носовых ходов и носоглотки в развитии АТД можно расценивать микрофлору ротоглотки.

Наиболее обильна и разнообразна микрофлора ротоглотки, особенно поверхности миндалин. Аэробные микроорганизмы микрофлоры ротоглотки дифференцируются на три группы: индигенные, добавочные, транзиторные. Индигенная группа включает стрептококки (встречается в 100% случаев), представителей добавочной микрофлоры: коагулазоотрицательные стафилококки, коринебактерии, гемофильные палочки (встречаются у 25-50% людей), транзиторная группа микроорганизмов представлена различными видами энтеробактерий, псевдомонад, моракселл, микрококков (частота встречаемости транзиторной группы микроорганизмов находится в пределах 5-20%). Основная микрофлора слизистой оболочки миндалин состоит из представителей родов *Staphylococcus* (44,3%) и *Streptococcus* (40,2%).

Состояние микробного биоценоза миндалин зависит от частоты и уровня экспрессии факторов патогенности микробами-симбионтами, особенностей межмикробных взаимодействий в биотопе. На слизистой оболочке миндалин паразитируют микроорганизмы, характеризующиеся способностью проявлять определенные факторы патогенности. Наиболее часто обнаруживаются факторы патогенности у представителей родов *Staphylococcus* и *Aerococcus*. Изучение особенностей модификации факторов патогенности в условиях межмикробных взаимодействий показало, что в 77,3% случаев в биоценозе здоровых людей наблюдалось индифферентное действие. Отсутствие влияния друг на друга микробов-симбионтов нормофлоры по экспрессии факторов патогенности обеспечивает стабильность зубиоза миндалин здоровых людей [12].

В момент внутриутробного развития плода, кишечник стерилен, но начиная с 22 недели беременности кишечник колонизируется микроорганизмами. Уже в первые часы после рождения у плода обнаруживается микрофлора в кале. Если ребенок питается грудным молоком, насыщенным олигосахаридами, то преобладающие микроорганизмы в его кишечнике – *Bifidobacterium*. Если ребенок находится на искусственном вскармливании, то его микрофлора представляет собой смешение разнообразных микроорганизмов, но правильно подобранные молочные смеси могут убрать эти различия. К 2-х летнему возрасту микробиота ребенка практически не отличается от микрофлоры взрослого человека, что говорит об необходимости поддержания баланса микрофлоры кишечника в грудном возрасте [13].

Использование новых молекулярно-генетических технологий дает максимально точную информацию о количестве, генетической разнообразности и многообразии микроорганизмов микробиоты, в тоже время результаты клинических исследований демонстрируют, что микробиота играет одну из главных ролей в иммунопатогенезе различных заболеваний [14]. По данным литературы известно, что микробиоценоз кишечника – исторически устоявшийся симбиоз многочисленных микроорганизмов, живущий в уравновешенном «микроклимате», образующий взаимосвязи между микроорганизмами, имеющими свое место в экологической нише и играющими не последнюю роль в формировании здоровья человека [15]. Структура микробиоценоза любого индивидуума персональная и используется как генетический признак [16]. В настоящее время выделено около 5000 видов микроорганизмов, таксономическую принадлежность которых довольно сложно определить в обычных лабораторных условиях [17]. Человек и микробиоценоз его кишечника создают прочный взаимовыгодный симбиоз. Метаболизм в таком «содружестве» контролируется ферментами, которые кодируются как геномом человека, так и геномом микробиоценоза [18].

Микробиоценоз толстого отдела кишки наиболее многочисленный по содержанию микроорганизмов, и содержит 60% всей микрофлоры организма, включает в себя 17 семейств, 45 родов и более 1000 видов микроорганизмов. Общий вес бактерий, живущих в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) здорового индивида, может быть до 2,5-3 кг. В таком тесном «микроклимате» наблюдаются многочисленные типы связей между микроорганизмами, так и между микро – и макроорганизмом (мутуализм, паразитизм, комменсализм) [19].

Исходя из этого, важные составляющие (пептидогликаны, липополисахариды, бактериальные ДНК и суперантигены) микробиоценоза верхнего отдела дыхательного тракта и кишечника активизируют врожденный и приобретенный иммунитет, иммунную резистентность и контролируют развитие воспалительных реакций. В тоже время, происходит важный вид контроля над передачей информации генома микроорганизмов, который зависит от насыщенности их популяции (Quorum Sensing (QS)). При участии сигнальных молекул QS систем происходит межклеточная коммуникация бактерий в популяциях, обеспечивающая координированный ответ бактерий на изменение условий среды [20].

Таким образом, микрофлора носовых ходов, ротоглотки и кишечника является важным фактором как с точки зрения предотвращения, так и развития АТД, а изучение видового разнообразия микроорганизмов, указанных микробиологических ниш является актуальной задачей современной аллергологии, иммунологии и микробиологии.

**Цель исследования.** Изучить видовое разнообразие микрофлоры отделяемого верхних дыхательных путей и содержимого толстой кишки у пациентов с атопическим дерматитом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 80 человек мужского пола в возрасте от 16 до 20 лет, страдающих атопическим дерматитом. Больные находились на различных стадиях заболевания: в стадии ремиссии (SCORAD $\leq$ 10) (Scoring of Atopic Dermatitis - полуколичественная шкала для оценки степени тяжести атопического дерматита) – 18 человек, в стадии обострения, ограниченная форма (SCORAD $\leq$ 40) – 56 человек, в стадии обострения, распространенная форма (SCORAD $\leq$ 55) – 6 человек. Длительность атопического дерматита у обследованных – более 5 лет. Участники исследования, входившие в группу ремиссии, лекарственные средства не принимали, в группе с ограниченной формой обострения – аппликации крема 0,1% гидрокортизона бутират на очаги, антигистаминные препараты (цетиризин), эмолиенты; участники исследования, входившие в группу с распространенной формой обострения, принимали антигистаминный препарат хлоропирамингидрохлорид, проводилась УФ-терапия (воздействие на организм ультрафиолетовым излучением), назначались эмолиенты согласно федеральным клиническим рекомендациям (Федеральные клинические рекомендации. Дерматология, 2020).

Для проведения микробиологического исследования взятие биоматериала и его транспортировка проводились в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (2005). Кишечное содержимое помещалось в стерильный контейнер. Взятие мазка со стенок ротовой и носовой полости осуществлялось стерильным ватным тампоном. В пробирке с транспортным средой материал транспортировался микробиологическую лабораторию. Секреты изучаемых отделов организма сеяли на обширный список питательных сред: универсальные хромогенные среды, 5% кровяной агар, шоколадный агар, селективные среды для выделения лакто- и бифидобактерий, клостридий, облигатных анаэробов, вейлонелл, неферментирующих грамотрицательных бактерий, энтеробактерий; среду Сабуро (HiMedia, Индия). Инкубация посевов происходила в кислородных и безкислородных условиях (с применением газогенерирующих пакетов), при температуре 37°C в течение 5 дней. Определение видовой принадлежности всех микроорганизмов, выросших на питательных средах, проводилась при помощи MALDI-ToF масс-спектрометрии на аппарате MicroflexLT (Bruker, Германия) методом прямого нанесения и расширенного нанесения с использованием муравьиной кислоты.

При помощи параметрической и непараметрической оценки результатов проведена статистическая обработка данных. В электронных та-

блицях MicrosoftOfficeExcel (2016) проводилось накопление, коррекция, классификация первоначальных данных и изображение окончательных результатов. Статистическая оценка происходила с помощью программы STATISTICA 13.3 (StatSoft.Inc). Номинальные результаты характеризовались с выделением абсолютных значений и процентных частей. Сопоставление номинальных результатов происходило при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, критическое значение уровня значимости (p) менее 0,05. Пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования, которое проводилось в строгом соответствии с международными требованиями и российскими этическими принципами и нормами с одобрения Биоэтического комитета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

**Результаты и обсуждение.** В результате посева содержимого толстой кишки 80 пациентов с АД, находящихся в разной стадии заболевания, были выделены представители 50 видов микроорганизмов (Streptococcus, Staphylococcus, Corynebacterium, Lactobacillus, Enterococcus, Klebsiella, Hafnia, Echerichia, Bifidobacterium, Bacteroides) (таблица 1).

K. pneumonia, K. oxytoca, E. mundtii, E. vulneris, L. salivarius, E. faecium, S. anginosus, R. ornithinolytica, E. avium, E. asburie, C. braaki, B. vulgates, P. distasonis, B. adolescentis, E. durans, L. crispatus, C. amycolatum, S. sanguinis достоверно чаще встречались при посеве содержимого толстой кишки у пациентов с распространенной формой атопического дерматита.

Таблица 1.  
**Видовое разнообразие микроорганизмов кишечного содержимого у пациентов с атопическим дерматитом различной степени тяжести**

**Species diversity of intestinal microorganisms in patients with AD with varying severity**

Бактерии Bacteria	18 чел. Ремиссия SCORAD* ≤ 10		56 чел. Ограниченная форма Л.ст.т SCORAD ≤ 40		6 чел. Распространенная форма Ср.ст.т SCORAD ≤ 55		$\chi^2$ **	P***
	18 people Remission SCORAD ≤ 10		56 people limited form SCORAD ≤ 40		6 people Common form SCORAD ≤ 55			
	%	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number		
Klebsiella pneumonia	27,8	5	9,0	5	50,0	3	8,985	0,012
Enterococcus faecalis	88,9	16	39,3	22	66,7	4	13,962	0,001
Klebsiella oxytoca	5,6	1	1,8	1	50,0	3	21,520	0,001
Enterococcus mundtii	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
Echerichia vulneris	-	-	-	-	16,7	1	11,822	0,003
Lactobacillus fermentum	50,0	9	16,1	9	66,7	4	12,856	0,002
Lactobacillus salivarius	5,6	1	7,1	4	83,3	5	29,787	0,001
Enterococcus faecium	61,0	11	14,3	8	33,3	2	15,596	0,001
Streptococcus anginosus	16,7	3	-	-	-	-	10,736	0,005
Raoultella ornithinolytica	11,1	2	-	-	16,7	1	7,658	0,022
Streptococcus parasanguinis	33,3	6	9,0	5	33,3	2	7,352	0,026
Enterococcus avium	-	-	-	-	50,0	3	38,442	0,001
Enterobacterasburie	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
Citrobacter braaki	-	-	-	-	33,3	2	25,299	0,001
Bacteroides vulgates	5,6	1	5,4	3	33,3	2	6,241	0,045
Parabacteroides distasonis	22,2	4	-	-	-	-	14,503	0,001
Bifidobacterium adolescentis	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
Enterococcus durans	11,1	2	-	-	16,7	1	7,658	0,022
Lactobacillus crispatus	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
Corynebacterium amycolatum	-	-	-	-	33,3	2	25,299	0,001
Streptococcus sanguinis	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002

Примечание: \*SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) шкала степени тяжести атопического дерматита. \*\* $\chi^2$  – оценка статистической значимости различий. \*\*\*P – расчетная вероятность ошибки.

Note: \* SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) atopic dermatitis severity scale. \*\* $\chi^2$  - assessment of the statistical significance of differences \*\*\*P – calculated error probability.

*E. faecalis*, *L. fermentum*, *S. Parasanguinis* достоверно реже встречались при посеве содержимого толстой кишки у пациентов с ограниченной формой атопического дерматита.

*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. vulneris*, *R. ornithinolytica*, *E. asburie*, *C. Braaki* являются условно-патогенными микроорганизмами, которые, по данным научных источников, относятся к энтеробактериям, способствующим повышению уровня гистамина [21].

*E. mundtii*, *E. avium*, *E. durans* относятся к группе энтерококков, которые участвуют в иммунопатогенезе организма равносильно иммунному воспалительному ответу клеток Th1, с учетом соотношений цитокинов TNF- $\alpha$ /IL-10, и IL- $\beta$ /IL-10 [22].

*L. salivarius*, *L. crispatus* принимают участие в иммунном ответе организма, влияя на уровень синтеза провоспалительных цитокинов: ингибируют синтез IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-22, и активируют синтез IL-10, IL-4 [23].

При посеве отделяемого из ротоглотки (Таблица 2) у 80 пациентов АД, находящихся в разной стадии заболевания, было выделено 58 микроорганизмов разных видов (*Streptococcus*, *Rothia*, *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Candida*, *Neisseria*, *Klebsiella*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Proteus*, *Gemellasanguinis*, *Haemophilus*, *Lactobacillus*, *Acinetobacter*, *Acidovorax*, *Moraxella*, *Granulicatella*, *Kocuria*, *Fusobacterium*, *Stenotrophomonas*).

Таблица 2.

**Видовое разнообразие микроорганизмов ротоглотки у пациентов с АД различной степени тяжести**

Table 2.

**Species diversity of oropharyngeal microorganisms in patients with AD with varying severity**

Бактерии Bacteria	18 чел. Ремиссия SCORAD* ≤ 10		56 чел. Ограниченная форма Л.ст.т SCORAD ≤ 40		6 чел. Распространенная форма Ср.ст.т SCORAD ≤ 55		$\chi^2$ **	P***
	18 people Remission SCORAD ≤ 10		56 people limited form SCORAD ≤ 40		6 people Common form SCORAD ≤ 55			
	%	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number		
<i>Streptococcus anginosus</i>	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
<i>Candida albicans</i>	-	-	1,8	1	33,3	2	15,848	0,001
<i>Streptococcus gordonii</i>	5,6	1	-	-	16,7	1	7,066	0,030
<i>Rothia mucalaginosa</i>	44,4	8	19,6	11	50,0	3	5,850	0,054
<i>Streptococcus saliverius</i>	83,3	15	39,3	22	83,3	5	13,071	0,002
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
<i>Streptococcus australis</i>	11,1	2	-	-	-	-	7,066	0,030
<i>Neisseria oralis</i>	-	-	-	-	33,3	2	25,299	0,001
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
<i>Kocuria rhizophila</i>	-	-	-	-	33,3	2	25,299	0,001
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002

Примечание: \*SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) шкала степени тяжести атопического дерматита. \*\* $\chi^2$  – оценка статистической значимости различий. \*\*\*P – расчетная вероятность ошибки.

Note: \* SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) atopic dermatitis severity scale. \*\* $\chi^2$  - assessment of the statistical significance of differences \*\*\*P – calculated error probability.

*S. anginosus*, *C. albicans*, *S. gordonii*, *S. haemolyticus*, *S. australis*, *N. oralis*, *C. amycolatum*, *K. rhizophila*, *L. rhamnosus* достоверно чаще встречались при посеве отделяемого из ротоглотки у пациентов с распространенной формой атопического дерматита.

*R. mucalaginosa*, *S. saliverius* достоверно реже встречались при посеве отделяемого из рото-

глотки у пациентов с ограниченной формой атопического дерматита.

Липопротеины, которые являются основным фактором вирулентности *S. gordonii*, непосредственно распознаются гетеродимерами, состоящими из толл-подобного рецептора (TLR). Такие рецепторы находятся на мембранах клетках-хозяевах, на таких как - клетки периодонтальной

связки, клетки пульпы зуба, дендритные клетки, макрофаги и интерстициальные клетки клапана сердца. После активации TLR2 происходит первичный ответ миелоидной дифференцировки 88 (MyD88), при этом активируется так называемая адапторная молекула TLR2, которая опосредует активацию транскрипции ядерного фактора - капта В (NF-κB), что приводит к продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1β, TNF-α, IL-12p70) и хемокинов (COX-2), а также созреванию и проникновению иммунных клеток в очаги поражения. Эти процессы способствуют развитию воспалительных реакций в организме [24].

Метод обратной транскрипции, при химическом анализе антигена *S. anginosus*, выявил, что 10 мкг/мл антигена *S. anginosus* индуцирует транскрипцию мРНК TNF-α, IL-β, IL-6 [25].

В результате посева отделяемого из носовой полости (таблица 3) 80 пациентов с АД, находящихся в разной стадии заболевания, было выделено 35 микроорганизмов разных видов (*Staphylococcus*, *Corynebacter*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Kokuria*, *Dolosigranulum*, *Brevibacterium*, *Proteus*, *Micrococcus*, *Moraxella*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Rothia*, *Dermabacter*, *Burkholderia*).

Таблица 3.

**Видовое разнообразие микроорганизмов носовых ходов у пациентов с АД различной степени тяжести**

Table 3.

**Species diversity of nasal microorganisms in patients with AD with varying severity**

Бактерии Bacteria	18 чел. Ремиссия SCORAD* ≤ 10		56 чел. Ограниченная форма Л.ст.т SCORAD ≤ 40		6 чел. Распространенная форма Ср.ст.т SCORAD ≤ 55		χ <sup>2</sup> **	P***
	18 people Remission SCORAD ≤ 10		56 people limited form SCORAD ≤ 40		6 people Common form SCORAD ≤ 55			
	%	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number	%	Абсолютное число Absolute number		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	16,7	3	1,8	1	-	-	6,692	0,036
<i>Brevibacterium paucivorans</i>	-	-	1,8	1	-	-	0,434	0,036
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
<i>Streptococcus vestibularis</i>	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	11,1	2	-	-	-	-	7,066	0,030
<i>Streptococcus sobrinus</i>	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
<i>Staphylococcus copitis</i>	11,1	2	-	-	-	-	6,355	0,042
<i>Staphylococcus warneri</i>	5,6	1	-	-	16,7	1	12,489	0,002
<i>Corynebacterium coyleae</i>	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002
<i>Lactobacillus plantarum</i>	-	-	-	-	16,7	1	12,489	0,002

Примечание: \*SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) шкала степени тяжести атопического дерматита. \*\*χ<sup>2</sup> – оценка статистической значимости различий. \*\*\*P – расчетная вероятность ошибки.

Note: \* SCORAD – (Scoring of Atopic Dermatitis) atopic dermatitis severity scale. \*\*χ<sup>2</sup> - assessment of the statistical significance of differences \*\*\*P – calculated error probability.

*P. mirabilis*, *S. vestibularis*, *S. sobrinus*, *S. warneri*, *C. coyleae*, *L. plantarum* достоверно чаще встречались при посеве содержимого носа у пациентов с распространенной формой атопического дерматита.

*B. paucivorans* достоверно реже встречалось при посеве содержимого носа у пациентов с ограниченной формой атопического дерматита.

*P. mirabilis* индуцирует деградацию антител, антимикробных пептидов и протеазу IgA, которая является детерминантой вирулентности *P. mirabilis*.

Эффективность иммунного ответа организма снижается при секреции протеиназы *P. mirabilis*, которая расщепляет IgG до фрагментов, имеющих дефектные иммунные эффекторные функции [26].

*S. sobrinus*, сохраняющиеся в биопленках ротовой полости, ферментируют углеводы и производят органические кислоты, что способствует снижению pH ротовой полости, которая приводит к деминерализации зуба. *S. sobrinus* синтезирует пептид, ингибирующий иммунную активность организма, подавляя тем самым ответную реакцию



антител. Участок гена, кодирующий этот пептид, гомологичен енолазам нескольких организмов. Рекомбинантная енолаза *S. sobrinus* ингибирует первичный иммунный ответ против антигенов Th, что носит избирательный характер, т.к. при анализе иммунного ответа против других антигенов, данной иммуносупрессии не выявлено. Кроме того, рекомбинантная енолаза *S. sobrinus* индуцирует синтез IL-10 [27].

**Выводы.** Данное исследование показало многообразие и неоднородность бактериальных составляющих микробиоценоза носовых ходов, ротоглотки и кишечного содержимого у пациентов с АтД на разных стадиях заболевания. Ярко выраженный дисбаланс микроорганизмов обнаружен у пациентов, находящихся в стадии обострения с распространенной формой заболевания, что свидетельствует о ферментативной недостаточности, о наличии дисбактериоза у людей, страдающих АтД, что влечет за собой нарушение иммуномодулирующей функции организма. Полученные нами данные подтверждают данные литературы о существенной роли микробиоты организма в поддержании иммунной системы и в протективном действии в формировании атопического дерматита.

**Прозрачность исследования.** Спонсорской поддержки исследование не имело. Авторы несут полную ответственность за предоставленные окончательной версии рукописи в печать.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мирзоян В.Л., Разнатовский К.И., Монахов К.Н. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения: учебное пособие // СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. – 64 с. [Mirozyn VL, Raznatovskii KI, Monaxov KN. Atopicheskiidermatit; Algoritmidiagnostiki i lechenia [Atopic dermatitis; Diagnostic and treatment algorithms: textbook]. Sankt – Peterburg: Severo-Zapadnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet imeni I I Mechnikova [Saint Petersburg: Northwestern State Medical University named after I I Mechnikov]. 2018; 64 p. (In Russ.)].
2. Козин В.М., Козина Ю.В. Клиническая дерматология: учебно-методическое пособие // Витебск: ВГМУ, 2020. – 182 с. [Kozin VM, Kozina UV. Klinicheskay dermatologia: uchebno-metodicheskoe posobie [Clinical dermatology: teaching aid]. Vitebsk: VGMU [Vitebsk: VSMU]. 2020; 182 p. (In Russ.)].
3. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник, 2-е изд., перераб. и доп. // М.: Гэотар-Медиа, 2015. – 528 с. [Khaitov RM. Immunologia: Uchebnik

[Immunology: Textbook]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2015; 2: 528 p. (In Russ.)].

4. Ковальчук Л.В., Игнатъева Г.А., Ганковская Л.В. Иммунология: практикум // М.: Гэотар-Медиа, 2015. – 176 с. [Kovalchuk LB., Ignateva GA., Gankovskay LV. Immunologia: praktikum [Immunology: workshop]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2015; 176 p. (In Russ.)].
5. Костинов М.П., Чучалин А.Г. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине // М.: ООО «АТМО», 2016. – 203 с. [Kostinov MP, Chuchalin AG. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy medicine [Clinical Immunology Guide to Respiratory Medicine]. Moskva: ООО «АТМО» [Moscow: ООО «АТМО»]. 2016; 203 p. (In Russ.)].
6. Мигачева Н.Б. Распространенность атопического дерматита у детей школьного возраста г. Самары // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – Т.3, вып. 58. – С. 38-44. [Migacheva NB. Rasprostranennost atopicheskogo dermatita u detey shkolnogo vozrasta goroda Samara [Prevalence of atopic dermatitis in schoolchildren in Samara]. Allergologia i immunologia v pediatrii [Allergology and immunology in pediatrics]. 2019; 3 (58): 38-44. (In Russ.)].
7. Колтуков В.К., Казюкова Т.В., Айрапетян А.С., Антипова Н.В. Атопический дерматит в детском возрасте // Медицинский совет. – 2015. – Т.1, вып. 2. – С. 60-65. [Koltukov VK, Kazukova TV, Ayrapetyn AS, Antipova NV. Atopicheskii dermatit v detskom vozraste [Atopic dermatitis in childhood]. Meditsinskii sovet [Medical Council]. 2015; 1 (2): 60-65. (In Russ.)].
8. Dagmar Simon, Andreas Wollenberg, Harald Renz, Hans-Uwe Simon. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. International Archives of Allergy and Immunology. 2019; 178 (3): 207-218. DOI: 10.1159/000497383.
9. Svetlana Saini, Milind Pansare. New ideas and treatments for atopic dermatitis. North American Pediatric Clinical Cases. 2019; 66 (5): 1021-1033. DOI: 10.1016/j.pcl.2019.06.008.
10. Jennifer B Mancuso, Stephanie S Lee, Amy S Paller, Yukihiro Ohya, Lawrence F Eichenfield. Management of severe atopic dermatitis in children. Allergy and Clinical Immunology. On practice. 2021; 9 (4): 1462-1472. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.017.
11. Hiwell K Williams, Joanne Chalmers. Prevention of atopic dermatitis. Actadermatovenerologica. 2020; 10 (12): 213. DOI: 10.2340/00015555-3516.
12. Lina J Suarez, Hernan Garson, SilieArboleda, Adriana Rodriguez. Dysbacteriosis of the oral cavity and autoimmunity: from local periodontal reactions to unbalanced systemic immunity. The

- boundaries of immunology. 2020; 1 (3): 591. DOI: 10.3389/fimmu.2020.591255.
13. Bo Yan, Yingqi Chen, Catherine Stanton, R Paul Ross, Yuan-Kun Li, Jianxin Zhao, Hao Zhang, Wei Chen. Species-level composition of bifidobacteria and lactobacilli and diversity of intestinal microbiota in infants up to 6 weeks of age. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (13): 3036. DOI: 10.3390 / ijms20133306.
  14. Ian M Sims, Gerald W Tannock. Galacto- and fructooligosaccharides used for the growth in cocultures of bifidobacteria species characteristic of the intestines of infants. *Applied and Environmental Microbiolog*. 2020; 86 (11): 214. DOI: 10.1128/AEM.00214-20.
  15. William E Ruff, Teri M. Grayling, Martin A. Kriegel. Host-Microbiota Interaction in Immune-Mediated Diseases. *Surveys of nature. Microbiota*. 2020; 18 (9): 521. DOI: 10.1038/s41579-020-0367-2.
  16. Salvucci E. Superorganism of the human microbiome and its modulation to restore health. *International Journal of Food Science and Nutrition*. 2019; 70 (7): 781. DOI: 10.1080/09637486.2019.1580682.
  17. Christa M Felix, ShehaTahsin, Xin-Jung Joyce Wu. Host-Microbiota Interaction in Mediating Immune Disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018; 1417 (1): 57. DOI: 10.1111/nyas.13508.
  18. Maran L Sprouse, Nicholas Bates, Christa M Felix, Xin-Jung Joyce Wu. Influence of gut microbiota on gut autoimmunity: a focus on T-lymphocytes. *Immunology*. 2019; 156 (4): 305. DOI: 10.1111/imm.13037.
  19. Li-Na Dong, Mu Wang, Jian Guo, Jun-Ping Wang. Role of gut microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132 (13): 1610. DOI: 10.1097/CM9.000000000000290.
  20. Taichi Suzuki, Ruth I Lei. The role of microbiota in human genetic adaptation. *Science (New York)*. 2020; 370 (6521): 82. DOI: 10.1126/science.aaz6827.
  21. Arika Mustafa, Muhammad Ibrahim, Muhammad Asif Rashid, SumairaKanwal, Annam Hussein, Asma Sami, Raza Ahmed, Zhu Bo. Genome-wide analysis of four strains of the *Enterobacter cloacae* complex type: understanding the virulence and adaptation of the niche. *Scientific representative*. 2020; 10 (1): 8150. DOI: 10.1038/s41598-020-65001-4.
  22. Paula Karasi, Sylvia Maria Rasedo, Claudine Jacot, Anne Marie Ely, Maria de Los Angeles Serradell, Maria C Urdachi. *Enterococcus durans* EP1 is a promising anti-inflammatory probiotic capable of stimulating sIgA and increasing *Faecalibacterium prausnitzii* abundance. *The boundaries of immunology*. 2017; 8 (1): 88. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00088.
  23. Holowacz S, Blondeau C, Guinobert I, Guilbot A, Hidalgo S, Bisson JF. *Lactobacillus salivarius* LA307 and *Lactobacillus rhamnosus* LA305 attenuate skin inflammation in mice. *Benef Microbes*. 2018; 9 (2): 299-309. DOI: 10.3920/BM2017.0084.
  24. Ok-Jin Park, Yongkag Kwon, Chaeyeon Park, Yoon JooSeo, Park Tae Hwan, Songho Jung, Jinteklm, Chul Hui Yun, Seung Hyun Han. *Streptococcus gordonii*: pathogenesis and host response to components of its cell wall. *Microorganisms*. 2020; 8 (12): 1852. DOI: 10.3390/microorganisms8121852.
  25. Anshu Babbar, Venkatesan Naveen Kumar, Rene Bergmann, Israel Barrantes, Dietmar H. Pieper, Andreas Itzek, D Patrick Nietzsche-Schmitz. Members of a new subgroup of *Streptococcus anginosus* possess virulence-related genes previously seen in *Streptococcus pyogenes*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2017; 307 (3): 174. DOI: 10.1016/j.ijmm.2017.02.002.
  26. LM Loomes, M.A. Kerr, BW Senior. In vitro and in vivo cleavage of immunoglobulin G by proteinase secreted by the urinary tract pathogen *Proteus mirabilis*. *Journal of Medical Microbiology*. 1993; 39 (3): 225. DOI: 10.1099/00222615-39-3-225.
  27. Isabel Veiga-Malta, Margarida Duarte, Marcia Dinis, Delfina Tavares, ArnaldoVideira, Paula Ferreira. *Streptococcus sobrinus* enolase is an immunosuppressive protein. *Cell microbiology*. 2004; 6 (1): 79. DOI: 10.1046/j.1462-5822.2003.00344.x

## ПРОДОЛЖАЮЩИЙСЯ СИМПТОМАТИЧЕСКИЙ COVID-19 – ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

**ЗАЙЦЕВ АНДРЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0934-7313, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, главный пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, тел. 8-916-588-32-12, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**ТЕРНОВСКАЯ НИНА АНДРЕЕВНА**, врач-пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, тел. 8-903-175-89-29, e-mail: nina.vishna@yandex.ru

**ЧЕЛАН ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**, врач-пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, тел. 8-963-641-69-80

**КУЛАГИНА ИРИНА ЦАЛИКОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5387-5244, канд. мед. наук, заведующая 20 пульмонологическим отделением Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, e-mail: irina-kulagina@mail.ru

**СИДОРОВ ЮРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, врач-пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3

**ЛИХОДИЙ ВЯЧЕСЛАВ ИВАНОВИЧ**, канд. мед. наук, заведующий 30 пульмонологическим отделением Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, тел. 8-916-520-21-77

**Реферат. Введение.** Медицинская общественность продолжает поиск современных методов лечения продолжающегося симптоматического COVID-19 и постковидного синдрома. Среди всех проявлений, продолжающегося COVID-19, наиболее проблемными и приводящими не только к нарушению качества жизни, но и инвалидизации пациента, являются респираторные нарушения. Таким образом, представляется актуальным изучение различных вариантов терапии продолжающегося симптоматического COVID-19, в том числе с включением препаратов, обладающих адаптогенным действием. **Цель исследования** - изучить влияния препарата Трекрезан на восстановление пациентов, перенесших COVID-19 (снижение выраженности астении, восстановление функции легких и другие показатели) в сравнении со стандартной (реальная практика) терапией больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Оценить и провести сравнительный анализ безопасности используемых режимов терапии «продолжающегося симптоматического COVID-19» у пациентов, перенесших средне-тяжелое и тяжелое течение новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** В исследование включено 103 пациента с продолжающимся симптоматическим COVID-19, которые были госпитализированы в коечное пульмонологическое отделение. В первую группу включены 53 пациента, которым проводилась терапия с использованием препарата Трекрезан, во вторую включены 50 больных. В ходе обследования больных выполнялись: комплексное исследование функции легких, включая определение диффузионной способности легких – DLCO, уровень SpO<sub>2</sub> (сатурация), тест с 6 мин ходьбой, оценка выраженности астении по шкале MFI-20. Клиническая эффективность комплексной терапии анализировалась на 8-10 день лечения. Конечными точками, необходимыми для последующего анализа, являлись: сроки купирования симптомов COVID-19 (выраженность астении, работоспособность и прочее) и нежелательные явления, развившиеся во время лечения. **Результаты и их обсуждения.** Включение препарата Трекрезан в лечение больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 приводило к улучшению общего самочувствия. Отмечено достоверно более выраженное снижение выраженности астении по шкале MFI-20, выявлено статистически значимое снижение степени одышки и улучшение качества жизни пациентов, отмечено уменьшение стационарного периода. **Выводы.** Установлено, что среднесрочная терапия с использованием адаптогена Трекрезан у больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 и постковидным синдромом уменьшает выраженность симптомов заболевания, повышает толерантность к физической нагрузке, снижает выраженность астении по шкале MFI-20, уменьшает стационарный период.

**Ключевые слова:** терапия адаптогеном, продолжающийся симптоматический COVID-19 и постковидный синдром, астения, сатурация.

**Для ссылки:** Продолжающийся симптоматический COVID-19 – возможности фармакотерапии / А.А. Зайцев, Н.А. Терновская, Е.А. Челан [др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.26–33. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).26-33

## ONGOING SYMPTOMATIC COVID-19 – PHARMACOTHERAPY POSSIBILITIES

**ZAITSEV ANDREY A.**, ORCID ID: 0000-0002-0934-7313, Doctor Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Pulmonologist of the Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3, tel. 8-916-588-32-12, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

**TERNOVSKAYA NINA A.**, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3, tel. 8-903-175-89-29, e-mail: nina.vishna@yandex.ru

**CHELAN EKATERINA A.**, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3, tel. 8-963-641-69-80

**KULAGINA IRINA TS.**, ORCID ID: 0000-0002-5387-5244, Candidate of Medical Sciences, Head of the 20th Pulmonology Department of the Main Military Clinical Hospital. Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3, e-mail: irina-kulagina@mail.ru

**SIDOROV YURI A.**, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3

**LIKHODIY VYACHESLAV I.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the 30th Pulmonology Department, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Hospital pl., 3, tel. 8-916-520-21-77

**Abstract. Introduction.** The medical community continues to search for modern methods of treating the ongoing symptomatic COVID-19 and post-COVID syndrome. Among all symptoms of ongoing symptomatic COVID-19, respiratory disorders are the most challenging and leading not only to impaired quality of life, but also to patient's disability. Thus, it seems relevant to study various options for the treatment of ongoing symptomatic COVID-19, including drugs with adaptogenic effects. **Aim.** The aim of the study was to seek the effects of the drug Trecrezan on the recovery of patients who had COVID-19 (reduction of the severity of asthenia, restoration of lung function and other indicators) in comparison with standard (real practice) therapy of patients who incurred a new coronavirus infection COVID-19. To evaluate and conduct a comparative analysis of the safety of the treatment regimens used for "ongoing symptomatic COVID-19" with patients who have moderate and severe case of a new coronavirus infection. **Material and methods.** The study included 103 patients with ongoing symptomatic COVID-19 who were hospitalized in a pulmonology department. The first group included 53 patients who were treated with the drug Trecrezan, the 2nd group included 50 patients. During the examination of patients, the following was performed: A comprehensive study of lung function, including the designation of the diffusion capacity of the lungs - DLCO, the level of SpO<sub>2</sub> (saturation), a 6-minute walking test, an assessment asthenia severity on the MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) scale. The clinical efficiency of complex therapy was analyzed after 8-10 days of treatment. The endpoints necessary for subsequent analysis were the timing of COVID-19 symptoms resolution (severity of asthenia, performance, etc.) and adverse events developed during treatment. **Results and discussion.** The inclusion of the drug Trekrezan in the treatment of patients with ongoing symptomatic COVID-19 led to an improvement in overall well-being. There was a significant decrease in the severity of asthenia on the MFI-20 scale, a statistically significant decrease in the degree of shortness of breath and improvement in the patient's quality of life were revealed, a decrease in the inpatient period was noted. **Conclusion.** It has been established that medium-term therapy using the adaptogen Trekrezan with patients with ongoing symptomatic COVID-19 and post-COVID syndrome reduces the severity of symptoms of the disease, increases exercise tolerance, reduces the severity of asthenia on the MFI-20 scale, reduces the inpatient period.

**Keywords:** adaptogen therapy, ongoing symptomatic COVID-19 and post-COVID syndrome, asthenia, oxygen saturation.

**For reference:** Zaitsev AA, Ternovskaya NA, Chelan EA, Kulagina Its, Sidorov YA, Likhodiy VI. Ongoing symptomatic COVID-19 – pharmacotherapy possibilities. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 26–33. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).26-33

**В**ведение. В реальной клинической практике с первых дней работы с больными новой коронавирусной инфекцией COVID-19 возникла проблема не только адекватного лечения пациентов, направленного в первую очередь на купирование явлений «цитокинового шторма» и коррекцию нарушений газообмена, но и дальнейшее их ведение после стабилизации процесса и выписки из стационара [1]. Мы все сталкивались с тем, что применение моноклональных антител или терапия метилпреднизолоном приводила к стабилизации процесса, но изменения легочной ткани по результатам компьютерной томографии (КТ) сохранялись у ряда пациентов длительное время, равно как и сохранялись элементы дыхательной недостаточности (эпизоды десатурации в покое и при физической нагрузке), что требовало длительной кислородотерапии [1]. Тогда же возникло предположение, что в случае длительного воспаления, инициируемого вирусом, при наличии нарушений газообменной функции легких целесообразно применение пероральных системных глюкокортикостероидов [1]. И действительно, ряд

клинических наблюдений продемонстрировали улучшение показателей газообмена, повышение толерантности к физической нагрузке при использовании данного метода лечения подобного рода пациентов. Однако терминология подобного рода состояний у больных, перенесших острый период новой коронавирусной инфекции, претерпела весьма интересные моменты. Так, впервые термин «долгий COVID» ввели в обиход сами пациенты, он закрепился в СМИ и социальных сетях и впоследствии врачи начали использовать его в своей практике. Наконец, 30 октября 2020 года Национальным институтом здоровья Великобритании (NICE) была предложена классификация, которую мы используем в настоящее время [2].

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до четырёх недель);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

Дискуссия по временным рамкам и патогенезу нарушений в случае долгого COVID-19 и постковидного синдрома продолжается и поныне. Однако, по мнению большинства авторов именно под определение «лонг-ковида» или продолжающегося симптоматического COVID-19 следует относить ситуации с клиническими проявлениями заболевания, длящиеся более 4-х, но менее 12 недель с начала заболевания. Среди всех проявлений продолжающегося COVID-19 наиболее проблемными и приводящими не только к нарушению качества жизни, но и инвалидизации пациента, являются респираторные нарушения – табл. 1 [3-5].

Среди них наиболее часто встречающиеся – одышка (порядка 60%) и кашель (50%). Однако крайне серьезной проблемой, на которую указывают подавляющее число пациентов, является усталость (порядка 80% больных), являющаяся одним из основных признаков астенического синдрома.

Таблица 1.

**Обобщенные данные основных исследований симптомов COVID-19 (> 4 нед., 8 нед. 12 нед.) [3-5]**

Table 1.

**Generalized data of the main COVID-19 symptoms (> 4 weeks, 8 weeks 12 weeks) [3-5]**

Признаки и симптомы длительного COVID-19		Частота симптомов пост-острой фазы COVID-19		
		4 неделя	8 неделя	12 неделя
Частота встречаемости		13,3%	4,5%	2,3%
Общие симптомы	Лихорадка	3%	3%	-
	Озноб	5%	-	-
	Усталость	45%	77%	55%
Ревматические проявления	Артралгия	15%	27%	-
	Миалгия	15%	13%	16%
Респираторные синдромы	Одышка	33%	63%	14%
	Боль в гр. клетке	20%	22%	11%
	Кашель	43%	46%	17%
	Отделение мокроты	-	8%	2%
Отоларингологические	Ринорея	28%	15%	-
	Боль в горле	15%	9%	-
	Аносмия	56%	25%	16%
	Нарушение вкуса	50%	10%	9%
	Аносмия/ нарушение вкуса	9%	23%	7%

Таким образом, представляется актуальным изучение различных вариантов терапии продолжающегося симптоматического COVID-19, в том числе с включением препаратов, обладающих адаптогенным действием.

**Цель исследования:** изучить влияния препарата Трекрезан на восстановление пациентов, перенесших COVID-19 (снижение выраженности астении, восстановление функции легких и др. показатели) в сравнении со стандартной (реальная практика) терапией больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

**Задачи исследования:**

1. Оценить сравнительную клиническую эффективность препарата Трекрезан в сравнении со стандартной (реальная практика) терапией больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, по таким показателям, как выраженность астении, сроки восстановления

работоспособности, восстановление диффузионной способности легких и пр.

2. Оценить и провести сравнительный анализ безопасности используемых режимов терапии «продолжающегося симптоматического COVID-19» у пациентов, перенесших среднетяжелое и тяжелое течение новой коронавирусной инфекции.

**Критерии включения пациентов в исследование:**

Пациенты включались в исследование при наличии следующих критериев:

- Возраст от 18 до 75 лет;
- Подтвержденный медицинской документацией диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19, которую перенес пациент (на момент включения в исследование эпидемиологически безопасен);

- Пациент, перенёсший среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 и предъявляющий жалобы на астению, снижение работоспособности, одышку и пр., что входит в понятие «продолжающийся симптоматический COVID-19» (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);

- Больные с продолжающимся симптоматическим COVID-19, которые нуждаются в продолжении лечения в условиях пульмонологического стационара;

- Устное согласие на участие в исследовании.

#### **Критерии исключения.**

Пациент не может участвовать в исследовании при наличии любого из следующих критериев:

- Несоответствие критериям включения;
- Подтвержденная или предполагаемая непереносимость препарата Трекрезан;
- Продолжающаяся острая инфекция (например, бактериальная), требующая назначения антибактериальных препаратов и других методов лечения;
- Легкое течение COVID-19 в анамнезе, отсутствие признаков «продолжающегося симптоматического COVID-19».
- Беременность, кормление грудью.

#### **Материалы и методы**

Данное исследование является открытым, сравнительным, рандомизированным исследованием в параллельных группах. Для набора респондентов проводилась простая рандомизация. Каждому последовательно включенному в исследование присваивался соответствующий порядковый номер: нечетные номера (1, 3, 5 и так далее большей) составили 1 группу, в которой проводилась терапия Трекрезаном; четные номера (2, 4, 6 и так далее большей) вошли во 2 группу – терапия без использования адаптогенов. Трекрезан применялся по схеме – в первый день 3 таблетки (600 мг) в сутки, в последующие 7 дней по 1 таблетке (200 мг). Всего на курс 10 таблеток (суммарная доза 2000 мг), длительность курса составила 8 дней. Трекрезан является иммуномодулирующим лекарственным средством с выраженными адаптогенными свойствами. Препарат стимулирует выработку  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, способствует повышению и коррекции иммунного статуса организма за счет активации клеточного и гуморального иммунитета, стимулирует фагоцитарную активность макрофагов. Препарат укрепляет иммунную систему организма, повышает выносливость при физических и умственных нагрузках, уменьшает действие различных токсинов, повышает устойчивость организма к гипоксии, низким и высоким температурам и другим неблагоприятным факторам окружающей среды. Известно, что при ОРВИ рациональная терапия предусматривает симптоматическое лечение, противогриппозную терапию

в группах риска [12], но нередко клиническая ситуация развивается с формированием астенического синдрома, что требует фармакологической коррекции.

В исследование включено 103 пациента с продолжающимся симптоматическим COVID-19, которые были госпитализированы в коечное пульмонологическое отделение. В первую группу включены 53 пациента, которым проводилась терапия с использованием препарата Трекрезан, во 2-ю включены 50 больных.

В ходе обследования больных выполнялись:

- Комплексное исследование функции легких, включая определение диффузионной способности легких - DLCO
- Уровень  $SpO_2$  (сатурация)
- Тест с 3 или 6 мин ходьбой
- Оценка выраженности астении по шкале MFI-20

С целью оценки эффективности во время всех визитов оценивались:

- наличие продолжающихся симптомов COVID-19;
- наличие астении.

Клиническая эффективность комплексной терапии анализировалась на 8-10 день лечения. Конечными точками, необходимыми для последующего анализа, являлись: сроки купирования симптомов COVID-19 (выраженность астении, работоспособность и пр.) и нежелательные явления, развившиеся во время лечения. Фармакоэкономический анализ включал в себя оценку общей стоимости заболевания (cost of illness – COI), предполагающей учет прямых затрат.

#### **Результаты исследования**

В 1 группу включено 53 пациента (49 мужчин) с продолжающимся симптоматическим COVID-19, которые получали комплексное лечение, включающее препарат Трекрезан. Средний возраст больных составил  $56,5 \pm 11,0$  года. Время с начала заболевания –  $46,7 \pm 13,1$  суток. Во 2 группу включены 50 пациентов (47 мужчин), средний возраст -  $55,4 \pm 10,9$  лет. Время с появления первых признаков COVID-19 составило  $48,7 \pm 14,1$  суток. Все пациенты предъявляли жалобы на одышку. У 69 пациентов (67%) наблюдался кашель, в 7,8% (8) случаях он был продуктивным. У всех пациентов сохранялись различной выраженности изменения на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Согласно оценке КТ-специалистов сохраняющийся объем поражения значительно варьировал от 5 до 45%, что объясняется как различными сроками заболевания, так и включением пациентов, перенесших различное течение новой коронавирусной инфекции. Нарушение газообменной функции легких по результатам пульсоксиметрии  $SpO_2 < 94\%$  (в покое или при физической нагрузке) наблюдалось также у всех больных. Средний уровень  $SpO_2$  в первой группе составил  $91,1 \pm 2,2\%$ , во второй

SpO<sub>2</sub> - 90,9±1,9%. Уровень С-реактивного белка (СРБ) у всех пациентов находился на уровне менее 20 мг/л, что послужило дополнительным критерием исключения бактериальной инфекции перед включением респондентов в исследование. Уровень прокальцитонина у всех пациентов был менее 0,1 нг/мл. В первой группе уровень СРБ составил 6,3±3,1 мг/л, во второй – 7,1±3,8 мг/л.

Важно, что у всех больных, включенных в анализ, были различные проявления астенического синдрома и средний балл по шкале MFI-20 был более 40 практически у всех пациентов (в норме не выше 20 баллов). Оценка выраженности астении по шкале MFI-20 в первой группе составила – 44,5±13,9, во второй группе 41,2±13,1.

У всех пациентов наблюдались различной выраженности нарушения газообменной функции легких по данным комплексного обследования, включающего определение диффузионной способности (трансфер-фактор СО - DLCO). По данным исследования показатель DLCO составил в среднем 64% от должного (%долж.). В группе 1 DLCO составил - 64,7±6,9%долж., во 2 группе – 63,8±6,7%долж. Другие параметры легочных функциональных тестов находились в пределах нормальных значений, за исключением 14 пациентов (13,6%) у которых был выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений (общая ёмкость лёгких (ОЕЛ) < 80 %долж., объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)/ Жизненная ёмкость легких (ЖЕЛ) > 70%), у 9 (8,7%) – обструктивные нарушения (ОФВ1/ ЖЕЛ < 70%, ОЕЛ > 80%долж.). По нашему мнению, рестриктивные изменения наблюдались у пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19 с присоединением бактериальной инфекции (нозокомиальная пневмония), которые получали лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Одышка наблюдалась у всех пациентов, ее выраженность от легкой до умеренной степени, качество жизни было снижено и составило 75 баллов из 100.

Все пациенты помимо препарата Трекрезан получали комплексную терапию, включающую системные глюкокортикостероиды в дозе 25-35 мг в сутки, антикоагулянты (эноксапарин в дозе 0,8 мг в сутки), также проводилась оксигенотерапия через носовые канюли с потоком 5-15 литров в минуту.

На фоне комплексного лечения в группе пациентов, получавших препарат, обладающий адаптогенным эффектом, Трекрезан (группа 1) средний балл по шкале MFI-20 составил 31,9±9,5, тогда как в группе 2 этот показатель - 36,7±6,4. Субъ-

ективное улучшение отметили 45 (85%) больных на фоне терапии Трекрезаном, тогда как в группе 2 отметили улучшение 37 (74%) пациентов.

Таким образом, включение препарата Трекрезан в лечение больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 приводило к улучшению общего самочувствия. Отмечено достоверно более выраженное снижение выраженности астении по шкале MFI-20 в группе пациентов, получающих Трекрезан.

Уровень СРБ на фоне проводимой терапии снижался в обеих группах и составил в среднем 2,5±3,4 мг/л. При повторных обследованиях, которые проводились с интервалом в 8-9 дней, было выявлено увеличение трансфер-фактора СО (DLCO) – в первой группе DLCO на фоне терапии составил 68,7±5,7%долж., во второй - 67,9±5,7%долж. Кроме того, выявлено статистически значимое снижение степени одышки и улучшение качества жизни пациентов. Уровень SpO<sub>2</sub> после лечения в первой группе составил 93,1±1,8%, во второй группе SpO<sub>2</sub> на 9-е сутки терапии составил 93,3±1,6%.

Важно, что уменьшение выраженности астенических проявлений, положительная тенденция к нормализации газообмена привели к уменьшению стационарного периода в 1 группе составил 11,4±1,7 дней, тогда как во второй группе этот показатель составил 12,5±1,6 суток.

В ходе терапии у 26% (27) больных в обеих группах отмечались различные нежелательные явления. В подавляющем числе случаев это были явления, индуцированные приемом системных глюкокортикостероидов (ГКС) – сухость и зуд кожи, стероидные угри, а также лабораторные, такие как повышение уровня глюкозы, требующее в ряде случаев применения инсулина. Дополнительных нежелательных лекарственных реакций в 1-й группе, которые можно было бы связать, по мнению исследователей, с приемом препарата Трекрезан не наблюдалось.

При оценке фармакоэкономических показателей лечения было отмечено, что в 1-й группе период стационарного наблюдения составил 11,4±1,7 дней, тогда как во второй группе этот показатель 12,5±1,6 суток. Таким образом, у больных принимавших комплексную терапию с добавлением препарата Трекрезан удалось сократить пребывание в стационаре в среднем на 1 день. Учитывая среднюю закупочную стоимость препарата - 375 руб, а также средний койко-день в пульмонологическом стационаре – 3500 руб, можно говорить о лучших фармакоэкономических показателях терапии в 1-й группе - табл. 2.

**Некоторые характеристики больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 на фоне комплексной терапии**

**Some characteristics of patients with ongoing symptomatic COVID-19 during complex therapy**

Показатель	Группа 1 n = 53		Группа 2 n = 50		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Возраст, лет	56,5±11,0		55,4±10,9		
Время с начала заболевания, сут	46,7±13,1		48,7±14,1		
SpO <sub>2</sub> %	91,1±2,2		90,9±1,9		< 0,001
СРБ, мг/л	6,3±3,1	2,5±3,4	7,1±3,8	2,5±3,4	< 0,001
Выраженность астении - MFI-20, баллы	44,5±13,9	31,9±9,5	41,2±13,1	36,7±6,4	< 0,001
DLCO, % от должного	64,7±6,9	68,7±5,7	63,8±6,7	67,9±5,7	< 0,001
Субъективное улучшение, %		85 (45)		74 (37)	< 0,001
Койко-день, сутки	11,4±1,7		12,5±1,6		< 0,001

### Дискуссия

Данная работа позволяет определить проблемные моменты ведения пациентов с продолжающимся симптоматическим COVID-19.

Очевидно, что всем пациентам с продолжающимся симптоматическим COVID-19 рекомендуется проведение пульсоксиметрии с измерением SpO<sub>2</sub> для выявления признаков дыхательной недостаточности (ДН). Пульсоксиметрия рекомендуется в качестве простого и надежного скринингового метода, позволяющего выявлять пациентов с ДН. Необходимо проводить измерение в динамике и записывать параметры сатурации не только в покое, но и при нагрузке (ходьба по комнате).

При наличии возможностей все пациенты с персистирующими респираторными симптомами после COVID-19 должны проходить комплексное функциональное обследование легких, включая спирометрию, бодилетизмографию, измерение диффузионной способности легких [6-8]. Это связано с тем, что наиболее частым функциональным нарушением респираторной системы после COVID-19 является нарушение диффузионной способности легких, что влияет на качество жизни пациентов, служит причиной одышки, а также слабости и утомляемости [8-11].

Для оценки выраженности одышки всем пациентом с продолжающимся симптоматическим COVID-19 целесообразно проводить оценку одышки и толерантности к физической нагрузке по шкале Борга, использовать тест с 3-х или 6-минутной ходьбой (3MWT или 6MWT), либо 1-минутный тест «сесть-встать» (1STST) соответственно возможностям пациента.

В отношении лечения больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 доказательная база требует продолжения текущих исследований.

Так, для назначения антикоагулянтов, как парентеральных, так и пероральных в «постковидный период» доказательной базы в настоящее время недостаточно. Однако, в случае сохранения повышенных показателей D-димера, сохранения массивных изменений на КТ органов грудной клетки, сохранения дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии, целесообразно продолжить применение антикоагулянтов – низкомолекулярные гепарины п/к, пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан) в профилактических дозах. В нашем исследовании применялись лечебные дозы эноксапарина, однако, каких-либо преимуществ подобного рода терапии от лечебных доз и пероральных антикоагулянтов по нашему мнению получено не было.

В данном исследовании у 69 пациентов (67%) наблюдался непродуктивный кашель, в 7,8% (8) пациенты предъявляли жалобы на отхождение мокроты. Это позволяет сделать вывод, что кашель у пациентов с продолжающимся симптоматическим COVID-19, как правило, непродуктивный. Для его купирования целесообразно назначение противокашлевых препаратов [13]. Если у больного имеются жалобы на продуктивный кашель, что наблюдается, как правило, у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19 с присоединением нозокомиальной бактериальной инфекции, рекомендовано использование мукоактивных лекарственных средств.

Самый главный вопрос, требующий ответа, связан с назначением системных глюкокортикостероидов. В настоящее время такой подход существует, есть ряд клинических наблюдений [1] и рекомендаций по их использованию. В нашем исследовании мы подтвердили необходимость включения терапии ГКС у больных с нарушением газообменной функции легких, снижением



DLCO и сохраняющимися изменениями в легких, которые визуализируются при компьютерной томографии. Рекомендуемая доза преднизолона или метилпреднизолона составляет 25-35 мг в сутки в течение 2-3 недель с последующей отменой препарата (общая продолжительность терапии 6-7 недель). В данном контексте необходимо упомянуть рекомендации [5], где подобного рода назначения признается экспертами как основное,

если диагностируются организирующая пневмония или бронхиолит при сохранении респираторных жалоб, в случае исключения острой инфекции. Полученные нами данные являются одними из первых, в которых демонстрируется положительный опыт применения ГКС при продолжающемся COVID-19 (табл.3). Их применение приводит к повышению SpO<sub>2</sub>, увеличению показателя DLCO и уменьшению выраженности одышки.

Таблица 3.

**Возможная лечебная стратегия при ведении больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 [5]**

Table 3.

**Possible treatment strategy in the management of patients with ongoing symptomatic COVID-19 [5]**

Изменения на КТ	Лечебные мероприятия	Медикаментозная терапия
Организирующая пневмония, фибринозная организирующая пневмония	Немедикаментозная терапия Симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов	Преднизолон: 25 мг/сут 3 нед.; 20 мг/сут 1 нед.;15 мг/сут 1 нед.; 10 мг/сут 1 нед.;5 мг/сут 1 нед. Всего 7 нед.
Ретикулярные изменения, утолщение междольковых перегородок, фокальный или мультифокальный с-м, «матовые» уплотнения, субплевральные паренхиматозные тяжи	Немедикаментозная терапия Симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов	Преднизолон: 25 мг/сут 2 нед.; 20 мг/сут 1 нед.; 15 мг/сут 1 нед.; 10 мг/сут 1 нед.; 5 мг/сут 1 нед. Всего 6 нед.
Признаки фиброза (грубые фиброзные тяжи с явным искажением паренхимы или без него, бронхоэктазия/ бронхиолоэктазы), «сотовая перестройка»	Немедикаментозная терапия Симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения антифибротических препаратов	
«Новые» эмфизематозные или кистозные изменения в легких (пневматоцеле)	Немедикаментозная терапия Симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям)	Нет рекомендаций
Фиброзоподобные, субплевральные ретикулярные изменения, без «сотовой перестройки», утолщение прилегающей плевры	Немедикаментозная терапия Симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения N-ацетилцистеина	N-ацетилцистеин 1800 мг/сут в течение от 6-ти и более месяцев

В зависимости от клинической ситуации по показаниям может меняться доза, кратность и продолжительность ГКС на основе решения врачебного консилиума.

Также, до настоящего времени небольшое количество исследований оценивает выраженность астении с использованием современных инструментов. В данном случае было показано, что все пациенты демонстрировали различные проявления астенического синдрома и средний балл по шкале MFI-20 был более 40 (в норме не выше 20 баллов). На фоне проводимой терапии с использованием адаптогена Трекрезан субъек-

тивное улучшение отметили 45 (85%) больных и отмечено достоверно более выраженное снижение выраженности астении по шкале MFI-20 (табл. 2). Также необходимо отметить, что в группе больных, применявших препарат Трекрезан, отмечено уменьшение стационарного периода, что позволяет говорить о лучших фармакоэкономических показателях терапии.

Очевидно, что полученные данные расширяют наши возможности в отношении применения глюкокортикостероидов, адаптогенов в терапии «лонг-ковида».

**Прозрачность исследования.** Исследование проводилось при поддержке фармацевтической компании Солофарм. 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 получили грант на проведение исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зайцев А.А. Письмо в редакцию // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – № 22(2). – С.84-86. [Zaitsev AA. Pis'mo v redakciyu [Letter to the editor]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2020; 22 (2): 84-86. (In Russ.)]. DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.84-86.
2. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. Social Science & Medicine. 2021; 268: 113426, <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>
3. Ngai JC, Ko FW, Ng SS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. Respirology. 2010; 15 (3): 543-550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021; 27 (4): 601-615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
5. Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, Soccia PM, Nicod LP, von Garnier C; Swiss COVID Lung Study Group and the Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. Respiration. 2021; 100 (8): 826-841. DOI: 10.1159/000517255.
6. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц., Крюков Е.В. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Практическая пульмонология. - 2020. – № 1. – С.78-81. [Zaitsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, Kulagina ITs, Kryukov EV. Kliniko-funkcional'naya harakteristika pacientov, perenesshih novuyu koronavirusnuyu infektsiyu COVID-19 [Clinical and functional characteristics of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]. 2020; 1: 78-81. (In Russ.)].
7. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Малашенко М.М., Черняк А.В., Кулагина И.Ц., Чернов С.А., Крюков Е.В. Роль функционального исследования системы дыхания в оценке эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19 // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 3. – С.82-88. [Savushkina OI, Zaitsev AA, Malashenko MM, Chernyak AV, Kulagina ITs, Chernov SA, Kryukov EV. Rol' funkcional'nogo issledovaniya sistemy dyhaniya v ocenke effektivnosti medicinskoj reabilitacii pacientov, perenesshih COVID-19 [The role of functional research of the respiratory system in assessing the effectiveness of medical rehabilitation of patients who have undergone COVID-19]. Medicinskij al'yans [Medical alliance]. 2021; 9 (3): 82-88. (In Russ.)].
8. Лещенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Пульмонология. - 2021. – № 31 (5). – С.653-662. [Leshchenko IV, Glushkova TV. O funkcional'nyh narusheniyah i razvitiy fibroza legkih u bol'nyh, perenesshih novuyu koronavirusnuyu infektsiyu [On functional disorders and the development of pulmonary fibrosis in patients who have undergone a new coronavirus infection]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2021; 31 (5): 653-662. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662
9. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology. 2021; 27 (4): 328-337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
10. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. EClinical Medicine. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
11. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. – 2008. – Т.10, № 10. – С.80-86. [Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. Ratsional'naya farmakoterapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy [Rational pharmacotherapy of acute respiratory viral infections]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2008; 10 (10): 80-86. (In Russ.)].
12. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения // Практическая пульмонология. - 2020. - № 2. - С.78-86. [Zaitsev AA. Kasha': problemy i resheniya [Cough: problems and solutions]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]. 2020; 2: 78-86. (In Russ.)].

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСА SARS-COV-2 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

**ИШМУРЗИН ГЕННАДИЙ ПЕТРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0962-5790; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, e-mail: ishm08@mail.ru

**СЕРЕБРЯКОВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2608-7904; студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49

**СЮЗЁВ КИРИЛЛ НИКОЛАЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-3061-3150; младший научный сотрудник кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49

**ГАЙНУЛЛИНА АЙГУЛЬ ХАЛИЛЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5196-2566; студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49

**ДОЛГАНОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5444-6145; студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49

**Реферат. Введение.** Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, привела к глобальной пандемии в мире и к началу августа 2021 г. в России заболело более шести миллионов человек. Изучение патогенетических механизмов взаимодействия между вирусом SARS-CoV-2 и сердечно-сосудистой системой, имеет огромное значение для своевременного и эффективного лечения пациентов данной патологии. **Цель.** На основании анализа историй болезней пациентов с COVID-19 выявить частоту встречаемости сердечно-сосудистых осложнений, сравнить полученные результаты с данными литературных источников и обосновать их патогенетическое возникновение. **Материалы и методы.** Было проанализировано 70 историй болезни пациентов с вирусной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, поступивших во временный инфекционный госпиталь города Казани. Изучены коморбидный фон пациентов, данные рутинных методов лабораторной (общий анализ крови, тропониновый тест: качественный и количественный) и инструментальной (электрокардиограмма, Эхо-кардиография) диагностики. Были рассчитаны показатели описательной статистики: медиана и интерквартильный размах, категориальные переменные были представлены в виде количества и процента. Анализ статистической значимости проводился с использованием непарного т-теста. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным  $p \leq 0,05$ . В обсуждении проведен анализ литературы в базах данных eLIBRARY.ru, PubMed, GoogleScholar, Web of Science за последние годы, преимущественно в 2020-2021 годах с целью сопоставления полученных результатов. **Результаты и их обсуждение.** Среди коморбидной патологии преобладала гипертоническая болезнь – у 31 (44%) пациента, хроническая сердечная недостаточность – у 14 (20%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 10 (14,2%) пациентов, сахарный диабет – у 8 (11,4%) пациентов и ожирением страдали 16 (22%) пациентов. Наиболее частыми осложнениями коронавирусной инфекции были регургитация на клапанах (57,14%), в том числе сочетанные, нарушения сердечного ритма (35,7%), из которых наиболее часто встречались наджелудочковые аритмии. Не было выявлено зависимости повышения уровня Тг I от степени дыхательной недостаточности. Среди пациентов с повышенным уровнем Тг I у всех была выявлена хронологическая связь с перенесенной инфекцией с характерными симптомами с большой достоверностью наличия миокардита у 12 (17,14%) пациентов. **Выводы.** Новая коронавирусная инфекция поражает не только дыхательную систему, но и имеет значительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы как по причине иммунного ответа пациента, так и из-за вероятного цитопатического действия вируса.

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, миокардит, аритмия, ангиотензин.

**Для ссылки:** Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 и сердечно-сосудистой системы: клиническая характеристика и патогенетическое обоснование / Г.П. Ишмурзин, О.А. Серебрякова, К.Н. Сюзёв [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.34–42. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).34-42

## SARS-COV-2 VIRUS AND THE CARDIOVASCULAR SYSTEM INTERACTION: CLINICAL CHARACTERISTICS AND PATHOGENESIS

**ISHMURZIN GENNADY P.**, ORCID ID: 0000-0002-0962-5790; C. Med. Sci., associate professor, Department of internal medicine, Kazan State Medical University; 420012, Russia, Tatarstan, Kazan, Butlerov Str., 49, e-mail: ishm08@mail.ru

**SEREBRYAKOVA OLGA A.**, ORCID ID: 0000-0002-2608-7904; student, Kazan State Medical University; 420012, Russia, Tatarstan, Kazan, Butlerov Str., 49

**SYUZEV KIRILL N.**, ORCID ID: 0000-0003-3061-3150; junior researcher, Department of general pathology, Kazan State Medical University; 420012, Russia, Tatarstan, Kazan, Butlerov Str., 49

**GAINULLINA AIGUL KH.**, ORCID ID: 0000-0001-5196-2566; student, Kazan State Medical University Ministry; 420012, Russia, Tatarstan, Kazan, Butlerov Str., 49

**DOLGANOVA DARIA A.**, ORCID ID: 0000-0001-5444-6145; student, Kazan State Medical University; 420012, Russia, Tatarstan, Kazan, Butlerov Str., 49

**Abstract. Introduction.** The coronavirus disease 2019 (COeVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus led to the global pandemic, and by the beginning of August 2021, more than six million people fell ill in Russia. The study of the interaction between the SARS-CoV-2 virus and the cardiovascular system has great importance for the effective treatment of patients with this disease. **Aim.** The aim of the study was to identify the frequency of cardiovascular complications, based on the analysis of the patient's medical histories with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus. And to compare the results obtained with the data of literary sources and justify their pathogenetic occurrence. **Material and methods.** 70 medical histories of patients with viral pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus who were admitted to the temporary infectious diseases hospital in Kazan were analyzed. The comorbidity, routine methods of laboratory (Complete blood count, qualitative and quantitative troponin test), and instrumental (ECG, Echo) diagnostics were studied. Descriptive statistics were calculated: median and interquartile range, categorical variables were presented in quantity and percentage. An unpaired t-test was used for the analysis of statistical significance. The critical value was assumed to be  $p \leq 0.05$ . Literature in eLIBRARY.ru, PubMed, GoogleScholar, Web of Science in recent years, mainly in 2020-2021, were analyzed. **Results and discussion.** Among the comorbidity: hypertension – in 31 (44%) patients, chronic heart failure – in 14 (20%) patients, coronary heart disease – in 10 (14.2%), diabetes mellitus – in 8 (11.4%), and 16 (22%) patients suffered from obesity. The most frequent complications were regurgitation on the valves (57,14%), cardiac arrhythmias (35,7%), of which supraventricular arrhythmias were the most common. There was no dependence of the increased level of Tr I on the degree of respiratory failure. Among patients with elevated Tr I levels, a chronological association with a previous infection with specific symptoms was revealed in all patients with high reliability of the presence of myocarditis in 12 (17,14%) patients. **Conclusion.** COVID-19 affects not only the respiratory system but also has a significant impact on the cardiovascular system because of the patient's immune response and the probable cytopathic effect of the virus. **Key words:** coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, myocarditis, arrhythmia, angiotensin.

**For reference:** Ishmurzin GP, Serebryakova OA, Syuzev KN, Gainullina AKh, Dolganova DA. SARS-CoV-2 virus and the cardiovascular system interaction: clinical characteristics and pathogenesis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 34–42. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).34-42

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, привела к глобальной пандемии в мире и к началу августа 2021 г. в России заболело более шести миллионов человек. Несмотря на то, что первоначально считалось, что коронавирусная инфекция поражает легочную ткань, установлено, что она оказывает генерализованное патологическое влияние, в том числе и на сердечно-сосудистую систему (ССС). Рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), используемый вирусом SARS-CoV-2 для проникновения в клетку, экспрессируется помимо пневмоцитов 1 и 2 типа, также и на других типах клеток, в том числе в эндотелиальных клетках и, в частности, в сердечных перикардах, что делает их потенциальной мишенью для инфекции SARS-CoV-2 [1]. Частота поражения СССР изучалась в разных исследованиях и широко варьирует. Так, мета-анализ, включавший в себя 6 исследований из Китая с 1527 пациентами, показал, что 17,1% пациентов имели гипертонию, доля других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с COVID-19 составила 16,4% [2]. В ретроспективном исследовании Richardson S, et al. (2020), включающим в себя 5700 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в 12 больниц Нью-Йорка, распространенность гипертонии и ишемической болезни сердца (ИБС) составила 57% и 11% соответственно [3]. Изучение патогенетических механизмов взаимодействия между вирусом SARS-CoV-2 и СССР, имеет огромное значение для своевременного и эффективного лечения пациентов данной патологии.

**Цель.** На основании анализа историй болезни пациентов с COVID-19, осложненных вирусной пневмонией, выявить частоту встречаемости сердечно-сосудистых осложнений, сравнить полученные результаты с данными литературных источников и обосновать их патогенетическое возникновение.

**Материалы и методы исследования.** Было проанализировано 70 историй болезни пациентов с вирусной пневмонией, вызванной COVID-19, поступивших во временный инфекционный госпиталь г. Казани. Изучены коморбидный фон пациентов, данные рутинных методов лабораторной (общий анализ крови (ОАК), тропониновый тест: качественный и количественный) и инструментальной (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) диагностики. Были рассчитаны показатели описательной статистики: для показателей, имеющих нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения, среднеквадратичного отклонения, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные переменные были представлены в виде количества и процента. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием теста Шапиро-Уилка. Анализ статистической значимости проводился с использованием непарного t-теста и U критерия Манна-Уитни для показателей с распределением, отличным от нормального. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным  $p \leq 0,05$ . В обсуждении проведен анализ литературы в базах данных eLIBRARY.ru,

PubMed, GoogleScholar, WebofScience за последние годы, преимущественно в 2020-2021 годах с целью сопоставления полученных результатов.

**Результаты и их обсуждение.** Всего было изучено 70 историй болезни пациентов с вирусной пневмонией, госпитализированных в один из вре-

менных инфекционных госпиталей г. Казани. Среди них 38 (54,3%) мужчин и 32 женщины (45,7%), средний возраст составил 54 с интерквартильным размахом от 49,75 до 71,25 (рис. 1). В выборке преобладали пациенты в возрасте старше 60 лет как среди мужчин, так и среди женщин.

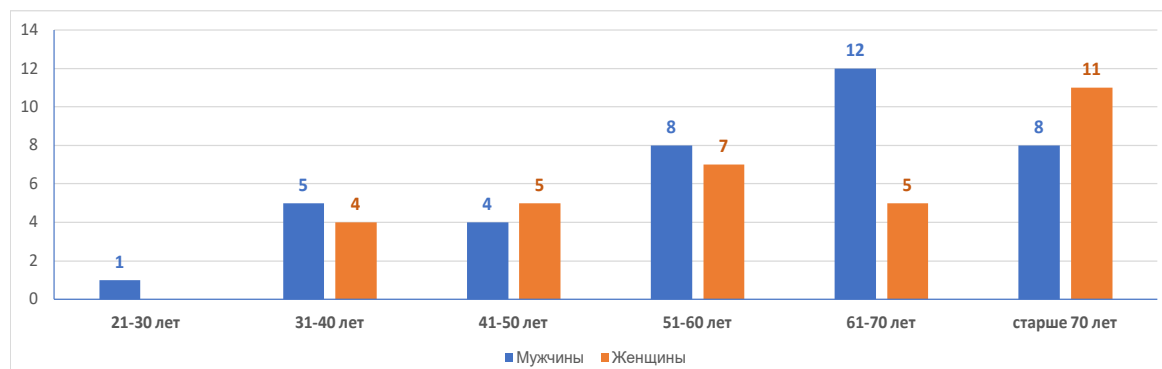


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Figure 1. Distribution of patients by gender and age.

У всех пациентов была диагностирована вирусная пневмония, вызванная COVID-19, подтвержденной обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 молекулярно-генетическим методом (ПЦР). Медиана температуры тела, измеренной при поступлении, составила 37,1 с интерквартильным размахом от 36,8 до 37,6. У одного пациента (1,4%) была отмечена гиперпиретическая температура (выше 41°C), у двоих (2,85%) была отмечена пиретическая температура (от 39°C до 41°C). Во всех трех случаях подъема температуры выше 39°C пациенты были мужского пола. Наиболее часто у пациентов наблюдалась дыхательная недостаточность (ДН) I степени – у 31 (44,2%) пациента, II степени – у 7 (10%) пациентов, III степени выявлено не было, отсутствие признаков ДН наблюдалась у 32 (45,7%) пациентов.

Преимущественно наблюдалась вирусная пневмония средней степени тяжести – у 65 (92,8%) больных. Вирусная пневмония тяжелой степени наблюдалась у 5 (7,14%) пациентов мужского пола, двое (2,8%) из которых были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с необходимостью подключения их на искусственную вентиляцию легких из-за снижения сатурации кислорода менее 85%, которые закончились фатально.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов преобладала гипертоническая болезнь (ГБ) – у 31 (44%) пациента, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 14 (20%) пациентов, ИБС – у 10 (14,2%) пациентов, сахарный диабет (СД) – у 8 (11,4%) пациентов и ожирение – у 16 (22%) пациентов (рис. 2).

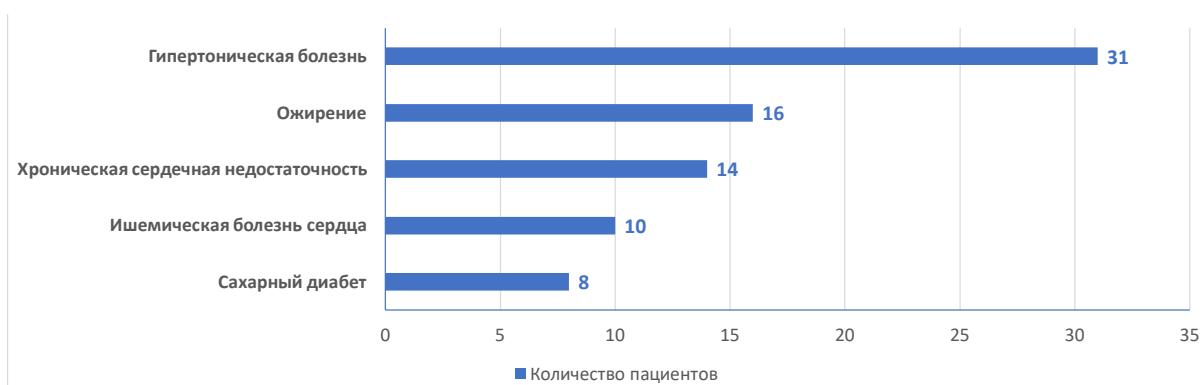


Рис. 2. Частота сопутствующих заболеваний среди пациентов.

Figure 2. The incidence of comorbidities among patients.

При анализе ЭКГ были выявлены нарушения проводимости у 19 пациентов (27%), нарушения автоматизма синоатриального узла (СА-узла) – 19 (27%),

нарушения ритма сердца (НРС) – 25 (35,7%), изменения зубца Т и сегмента ST – 19 (27%), инфарктоподобные изменения – 2 (2,8%) (рис. 3)

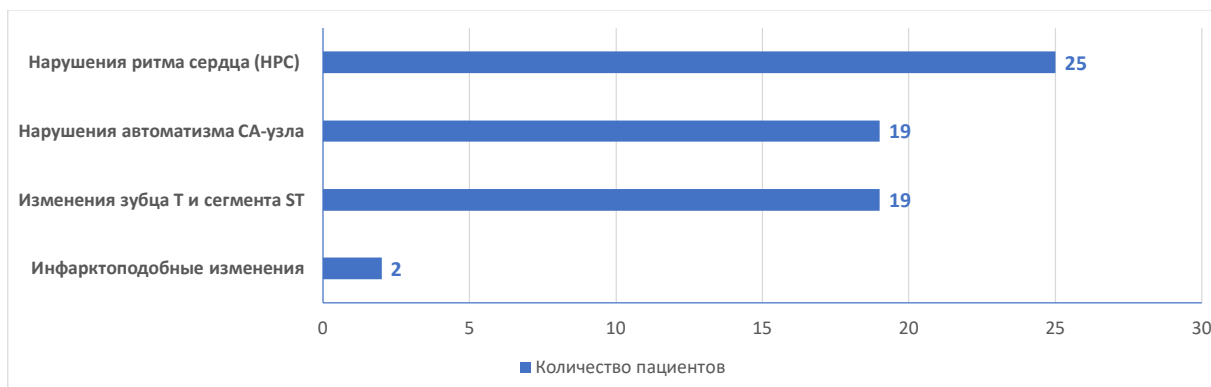


Рис. 3. Частота ЭКГ изменений среди пациентов.  
Figure 3. Frequency of ECG changes among patients.

Среди НРС преимущественно наблюдались наджелудочковые экстрасистолии у 5 (28%) из 7 пациентов с экстрасистолией и фибрилляция предсердий (ФП) у 8 (32%) пациентов, у части больных также наблюдались синусовые тахикардии и брадикардии. При этом впервые ритм сердца нарушился у 21 (84%) больного от общего числа пациентов с НРС. Среди них у 2 (8%) пациентов наблюдалась тяжелая степень вирусной пневмонии, у остальных – среднетяжелая. Удлинение интервала QT выявлена у 12 (17,14%) пациентов. Следует отметить, что 9 (75%) человек

принимали лекарственные средства в различных дозировках, удлиняющие интервал QT (хинидин, амиодарон, соталол, макролиды, фторхинолоны, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир).

Согласно ЭхоКГ были выявлены следующие изменения: пациентов с регургитацией на клапанах сердца – 40 (57,14%), среди них: с регургитацией на митральном клапане – 32 (80%), с регургитацией на трикуспидальном – 29 (72,5%), с регургитацией на аортальном клапане – 17 (42,5%), с регургитацией на легочном клапане – 15 (37,5%) (рис. 4).

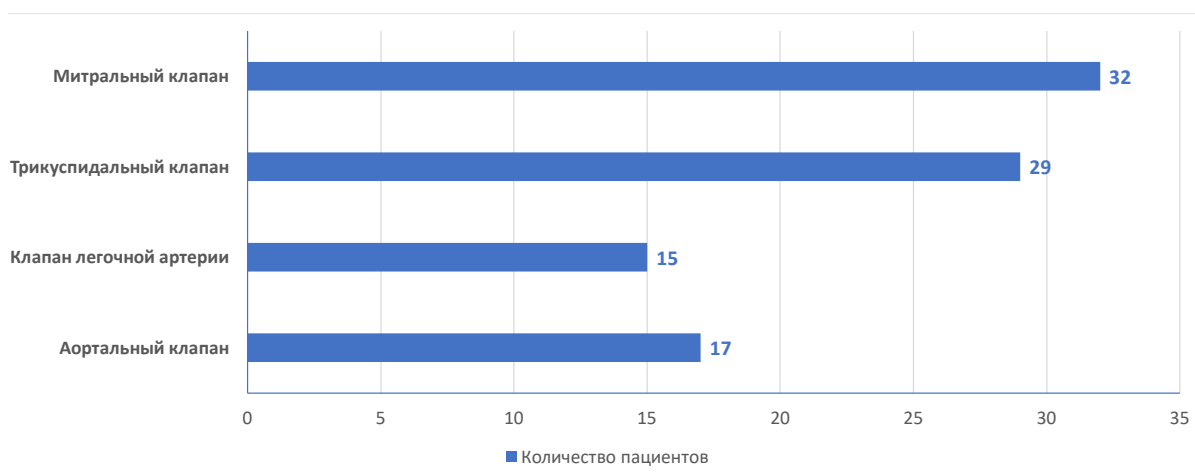


Рис. 4. Частота регургитации на отдельных клапанах по данным ЭхоКГ.  
Figure 4. Frequency of valve regurgitation according to echocardiography.

Пациентов с регургитацией на каком-либо одном клапане – 3 (7,5%), пациентов с регургитацией на всех клапанах одновременно – также 3 (7,5%). Наиболее часто отмечалась одновременная регургитация на двух клапанах – у 19 (47,5%) пациентов, среди них наиболее часто регурги-

тация на трикуспидальном и митральном клапане – у 14 (35%) пациентов. Регургитация на трех клапанах одновременно наблюдалась у 14 (35%) пациентов и наиболее часто сочетанная регургитация аортального, трикуспидального и митрального клапанов – у 8 (20%) пациентов (рис. 5, 6).

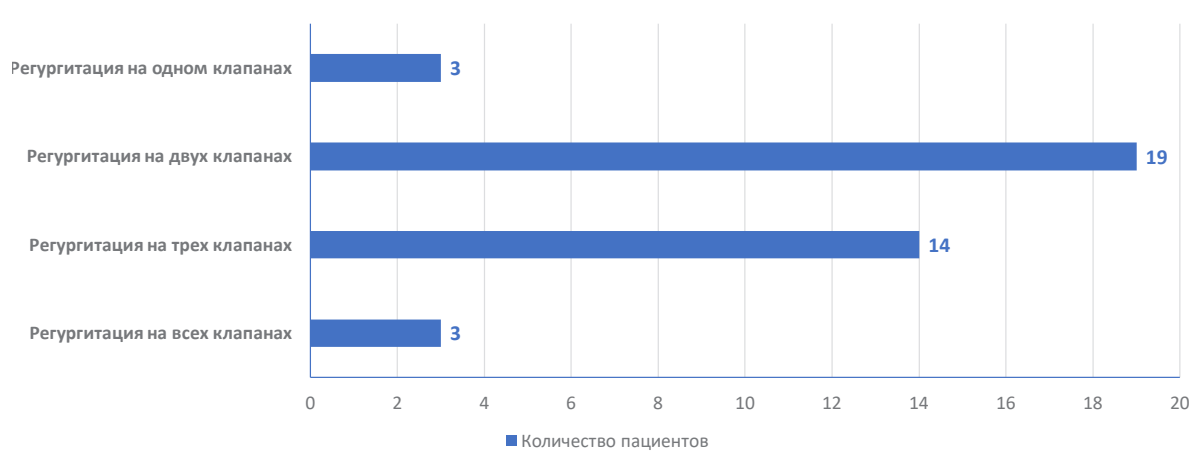
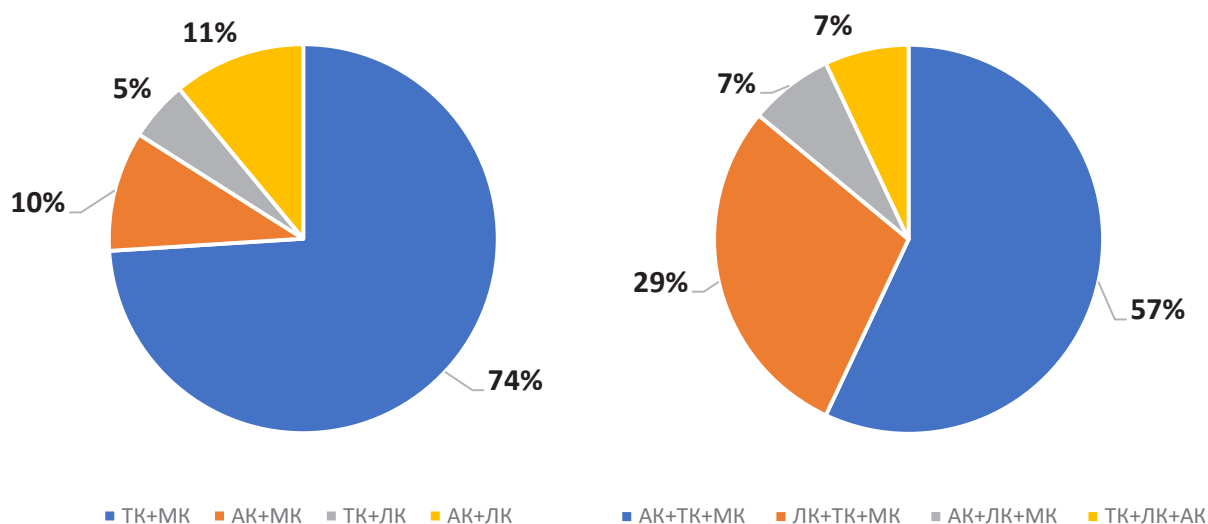


Рис. 5. Сочетанная регургитация на клапанах по данным Эхо-КГ.  
Figure 5. Combined valve regurgitation according to echocardiography.



А. % от общего количества пациентов с регургитацией на двух клапанах одновременно

Б. %, от общего количества пациентов с регургитацией на трех клапанах одновременно

Рис. 6. Регургитация на отдельных клапанах по данным Эхо-КГ ( А, Б).  
AK – аортальный клапан, ЛК – клапан легочной артерии, ТК – трикуспидальный клапан, МК – митральный клапан.

Figure 6. Valve regurgitation according to echocardiography. (A, B).  
AK - aortic valve, LC - pulmonary valve, TC - tricuspid valve, MK - mitral valve.

Также были выявлены лица с диастолической дисфункцией – 19 (27,14%) пациентов, с гипокинезией отдельных сегментов – 3 пациента (4,28%) и 6 (8,6%) с признаками легочной гипертензии. А вот пациентов с систолической дисфункцией не было выявлено вовсе, что требует дальнейшего изучения. Среди лиц с легочной гипертензией у 1 (16,7%) пациента была хроническая обструктивная болезнь легких, у 3 (50%) пациентов в анамнезе была постоянная форма ФП,

у 2 (34%) пациентов из 6 среди сопутствующих заболеваний была ГБ и ИБС.

В 51 случае был проведен количественный анализ тропонина I (Tr I). Из них с  $TrI > 0,03$  нг/мл – 12 (17,14%), пациентов с  $TrI < 0,03$  нг/мл – 39 (55,7%). Медиана уровня Tr I в первой группе – 0,155 с интерквартильным размахом от 0,08 до 0,35, во второй – 0,001 с интерквартильным размахом от 0,001 до 0,01. Различие в двух группах было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) (рис.7).

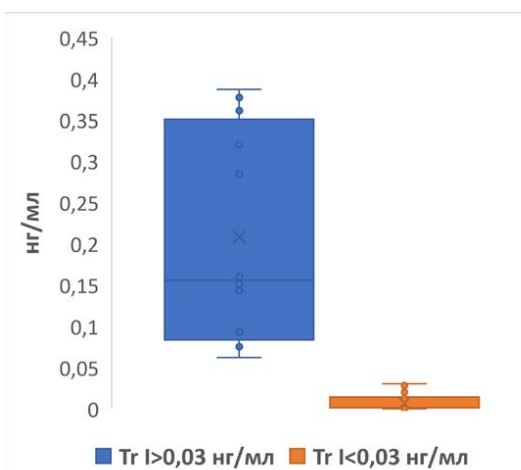


Рис. 7. Результаты количественного анализа тропонина I (Tr I).  
Figure 7. Results of quantitative analysis of troponin I (Tr I).

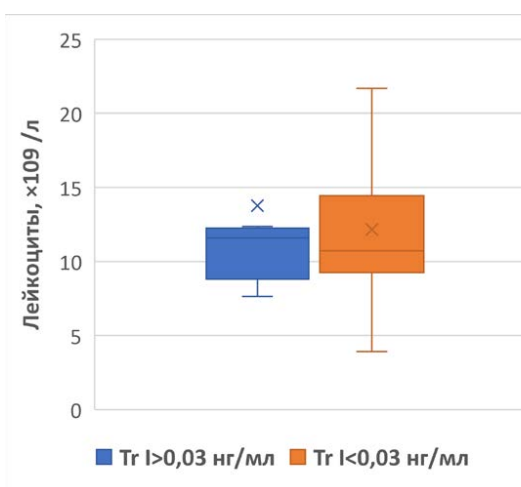


Рис. 8а. Различия в уровне лейкоцитов в группах с повышенным и нормальным уровнем TrI.  
Figure 8a. Number of leukocytes in the groups with increased and normal Tr I level.

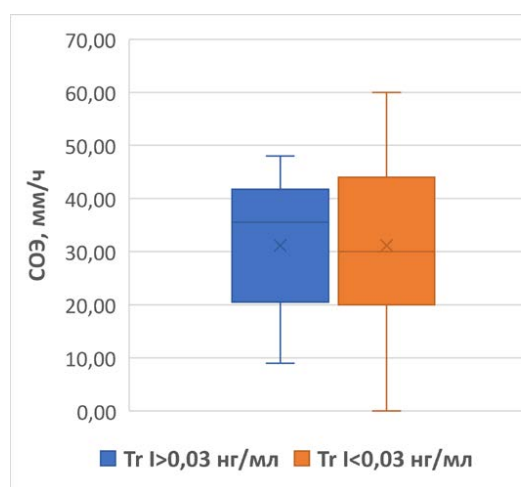


Рис. 8б. Различия в уровне СОЭ в группах с повышенным и нормальным уровнем TrI.  
Figure 8b. Number of erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the groups with increased and normal Tr I level.

В этих же группах сравнили среднее количество лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). В группе с уровнем  $Tr > 0,03$  нг/мл медиана количества лейкоцитов составила  $11,58 \times 10^9/л$  с интерквартильным размахом от  $8,81 \times 10^9/л$  до  $12,25 \times 10^9/л$ , а в группе с уровнем  $Tr < 0,03$  нг/мл медиана лейкоцитов была равна  $10,72 \times 10^9/л$  с интерквартильным размахом от  $9,2 \times 10^9/л$  до  $14,4 \times 10^9/л$ . Средний уровень СОЭ (M) – 31,17 мм/ч, среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ) – 13,33 мм/ч в первой группе и  $M=31,18$  мм/ч,  $\sigma=16,10$  мм/ч во второй группе, но достоверных различий не было выявлено. (рис.8а, рис.8б).

Максимальная температура тела в группе с повреждением миокарда, подтвержденным с помощью анализа Tr I была выше, чем в группе без признаков повреждения миокарда ( $p < 0.05$ ). Также не было выявлено зависимости повышения уровня тропонина от степени ДН. Среди пациентов с повышенным уровнем Tr I у всех была выявлена хронологическая связь с перенесенной инфекцией с характерными симптомами, в том числе повышение температуры у 7 (58%) пациентов, лейкоцитоз у 8 (66,7%) пациентов. Были выявлены большие диагностические критерии миокардита: нарушения ритма и проводимости – у 9 (75%) пациентов и наличие сердечной недостаточности – у 4 (33%) пациентов. Следовательно, из проанализированных 70 историй болезней, миокардит по большим диагностическим критериям можно предположить у 12 (17,14%) пациентов.

Частота сопутствующих ССЗ (ГБ, ХСН, ИБС) в описанной нами выборке более близка к данным Нью-Йоркского исследования [3]. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались ожирение (22%) и СД (11,4%). Для сравнения приведем данные распространенности заболеваний в общей популяции в Российской Федерации до начала пандемии COVID-19 – распространенность ХСН – 7%, распространенность ГБ – 45%, ИБС – 5-14%, ожирение – 29%, СД – 4,7% [4]. СД и ожирение являются одновременно и сердечно-сосудистыми факторами риска, и факторами более тяжелого течения COVID-19. Более тяжелое течение инфекций обусловлено повышенным количеством адипокинов, липокинов, цитокинов, привлекающих иммунные клетки и усиливая активацию инфламмосомы NLRP3, гипергликемия усиливает репликацию вируса SARS-CoV-2 в моноцитах, увеличивает поверхностную экспрессию АПФ2 и усиливает провоспалительный цитокиновый ответ моноцитов ex vivo [5]. Международный консорциум по тяжелым острым респираторным и возникающим инфекциям (<https://isaric.tghn.org/>), представил 95 966 клинических случаев COVID-19, среди которых распространенность СД и ожирения составляла 17,4% и 13,4% соответственно.

Среди ССЗ наиболее часто встречалась ГБ – практически у половины пациентов в нашей вы-



борке (44%). Ответ на вопрос о взаимосвязи ГБ и тяжести течения COVID-19 остается неоднозначным, поскольку во многих исследованиях не учитывается увеличение частоты ГБ с возрастом. В одном из крупнейших эпидемиологических исследований в Англии с изучением более 17 миллионов медицинских карт, было обнаружено, что гипертония или зарегистрированное артериальное давление более 140/90 мм рт.ст. вместе взятые, не связаны с внутрибольничной смертностью от COVID-19 после полной корректировки, что соотносится с полученным нами данными [6].

Среди сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции наиболее часто встречалось НРС – у 35,7% пациентов, что выше данных литературы. В когортном исследовании пациентов в Китае, госпитализированных с COVID-19, аритмии были зарегистрированы у 17% всех поступивших в стационар и у 44% пациентов, госпитализированных в ОРИТ [7]. В глобальном исследовании аритмий, связанных с COVID-19, сообщалось о преобладании наджелудочковых аритмий, в том числе ФП, что соотносится с полученными нами данными [8]. Также согласно исследованиям, проведенным до возникновения пандемии COVID-19, частота аритмий, возникающих при миокардитах всех других за исключением вирусного миокардита, вызванного вирусом SARS-CoV-2, ниже, чем в нашей выборке и составляет 18%, частота наджелудочковых аритмий – 13%, из них ФП – 11% [9].

Наиболее частой причиной возникновения эктопических очагов в предсердиях при коронавирусной инфекции по литературным данным является гипоксия, вызванная поражением легочной ткани. Тяжелая гипоксия из-за снижения пула аденозинтрифосфата (АТФ) приводит к повышению цитозольного кальция, которое уменьшает разность потенциалов, делая кардиомиоциты более возбудимыми, что ведет к возникновению феноменов ранней и поздней постдеполяризации и формированию эктопических очагов. Однако нами не было замечено прямой взаимосвязи между степенью дыхательной недостаточности и возникновением аритмий, поэтому мы можем предположить, что НРС возникали преимущественно из-за прямого вирусного повреждения и провоспалительного влияния цитокинов. При этом одновременно происходит характерное снижение экспрессии АПФ-2, ведущее к накоплению ангиотензина II, высокая концентрация которого запускает ремоделирование поврежденной/интактной ткани с формированием участка фиброза с низкой проводимостью. Другой вероятный механизм заключается в том, что ангиотензин II активирует НАДФН-оксидазу. Активированная НАДФН-оксидаза увеличивает количество активных форм кислорода (АФК), которые окисляют СаМКII (Ca<sup>++</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II) до ox-CaМКII. Ox-

СаМКII, в свою очередь, фосфорилирует риадиноновый рецептор 2 (RyR2), что приводит к увеличению диастолической утечки Ca<sup>++</sup> из саркоплазматического ретикулула в цитозоль, которая приводит к феноменам поздней и ранней постдеполяризации [10].

Как было сказано выше, 9 пациентов вирусной пневмонией принимали препараты, удлиняющие QT интервал, в частности гидроксихлорохин и азитромицин, входящие в первые временные методические рекомендации лечения COVID-19. Данные препараты ингибируют определенный класс потенциал-зависимых K<sup>+</sup> каналов, относящихся к human ether-a-go-go (hERG-K<sup>+</sup>), ответственный за начало реполяризации. Его ингибирование удлиняет фазу плато, что приводит к удлинению QT интервала [11]. Отсутствие в анамнезе у 3 пациентов приема лекарственных препаратов, удлиняющих QT интервал, объясняется тем, что фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), увеличивающиеся в ходе цитокинового шторма при коронавирусной инфекции, значительно продлевают потенциал действия клеток миокарда желудочков, модулируя экспрессию или функцию K<sup>+</sup> каналов [12]. Вполне вероятно, что препараты, удлиняющие QT интервал, могут действовать синергически с указанными цитокинами.

В литературе о частоте вовлечения тех или иных клапанов не сообщалось. Преобладание пациентов с регургитацией митрального и трикуспидального клапана вероятно обусловлено наличием в анамнезе ГБ. Однако, полученные данные иммунофлюоресценции и вестерн-блота показывают, что АПФ-2 широко экспрессируется в стромальных фибробластах сердечных клапанов, особенно клапанов аорты. Кроме того, результаты ПЦР с обратной транскриптазов (ОТ-ПЦР) свидетельствуют о том, что экспрессия АПФ-2 подавляется в стенозированных клапанах. Угнетение оси рецепторов АПФ-2/ангиотензин- (1-7) / Mas при поражении эндотелия клапанов SARS-CoV-2 может усиливать воспаление, фиброз и клапанный склероз. Одновременно повышенная регуляция оси ангиотензин II-рецептор ангиотензина II типа 1 (AngII-AT1R) как было сказано выше индуцирует продукцию воспалительных цитокинов, таких как TNF-альфа и ИЛ-6, который дополнительно способствует синтезу провоспалительных цитокинов и что создает петлю положительной обратной связи воспаления в зоне поражения клапана [13].

Согласно литературным данным у 8% пациентов с вирусной пневмонией на фоне COVID-19 фиксируется легочная гипертензия, что подтвердилось нашими данными [14]. Основными механизмами, ведущие к развитию легочной гипертензии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, являются обширное повреждение легких, а также изменения легочной

сосудистой сети (вызванные тромботическими процессами, повреждением эндотелия и гипоксической вазоконстрикцией) [15].

Частота повреждения миокарда (что отражается повышением уровня Tr I) среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 7% и 22% среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ [16]. Для сравнения – по данным консенсуса Европейской Ассоциации сердечно-сосудистой патологии от 2011 года до начала пандемии коронавирусной инфекции воспалительное поражение миокарда, выявленное при эндокардиальной биопсии, определяется в 3–5% случаев от всех патологоанатомических вскрытий [17]. Предполагается, что в основе патогенеза миокардита, связанного с COVID-19, лежит сочетание прямого вирусного поражения и повреждения миокарда из-за иммунного ответа хозяина. В ходе цитокинового шторма происходит активация Т-лимфоцитов, дальнейшее высвобождение провоспалительных цитокинов, которые привлекают еще больше Т-лимфоцитов. Кардиотропизм Т-лимфоцитов возникает в результате взаимодействия продуцируемого сердцем фактора роста гепатоцитов (HGF) и рецептором HGF на найвных Т-лимфоцитах (с-Met) [18].

**Выводы.** Новая коронавирусная инфекция поражает не только дыхательную систему, но и имеет значительное влияние на состояние ССС как по причине иммунного ответа пациента, так и из-за вероятного цитопатического действия вируса. Это доказывает высокая частота осложнений со стороны ССС, наиболее частыми из которых оказались регургитация на клапанах, в том числе сочетанные, нарушения сердечного ритма, из которых наиболее часто встречались наджелудочковые аритмии.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20: 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
2. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109 (5): 531-538. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052-2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
4. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 г. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Вып. 13 (6). – С.4-11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiyskoy populyatsii v 2012-2013 gg; Rezul'taty issledovaniya ESSE-RF [The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years; The results of ECVD-RF]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2014; 13 (6): 4-11. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
5. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metabolism*. 2021; 33 (3): 479-498. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.01.016.
6. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430-436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
7. 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.
8. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, et al. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021; 14 (3): e009458. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009458.
9. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009; 360 (15): 1526-1538. DOI: 10.1056/NEJMra0800028.
10. Purohit A, Rokita AG, Guan X, et al. Oxidized Ca(2+) / calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation*. 2013; 128 (16): 1748-1757. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003313.
11. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; 5 (9): 1036-1041. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
12. Lazzerini PE, Acampa M, Laghi-Pasini F, et al. Cardiac Arrest Risk During Acute Infections: Systemic Inflammation Directly Prolongs QTc Interval via Cytokine-Mediated Effects on

- Potassium Channel Expression. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020; 13 (8): e008627. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008627.
13. Peltonen T, Näpänkangas J, Ohtonen P, et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011; 216 (1): 35-43. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018.
14. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020; 21 (9): 949-958. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178.
15. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, et al. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10 (2): 199. DOI: 10.3390/jcm10020199.
16. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020; 14 (20): 1648-1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
17. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012; 21 (4): 245-274. DOI: 10.1016/j.carpath.2011.10.001.
18. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *HeartRhythm*. 2020;17 (9): 1463-1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001

## ВЛИЯНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ИСХОДЫ КОРРЕКЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ТРИКУСПИДАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

**КАИПОВ АРТУР ЭРИКОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-8531-1315, врач сердечно-сосудистой хирургии, ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», 420101, г. Казань, ул. Карбышева, д. 12а.  
e-mail: turik4martn@mail.ru, тел.: 89377703642

**ДЖОРДЖИКИЯ РОИН КОНДРАТЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-0309-7605, профессор, докт. мед. наук, заведующий кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420101, г. Казань, ул. Бутлерова 49,  
e-mail: roink@mail.ru

**АБДУЛЪЯНОВ ИЛЬДАР ВАСЫЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2892-2827, доцент, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистой хирургии, ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», 420101, г. Казань, ул. Карбышева, д. 12а; зав. кафедрой кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, Казань ул. Бутлерова, 36, e-mail: ildaruna@mail.ru

**МУХАРЬЯМОВ МУРАТ НАИЛЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5814-7177, доцент, канд. мед. наук, ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», 420101, г. Казань, ул. Карбышева, д. 12а.,  
e-mail: murat.mukharyamov@med.uni-jena.de

**ВАГИЗОВ ИЛЬДАР ИЛЬГИЗОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3511-3211, заведующий отделением кардиохирургии ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», 420101, г. Казань, ул. Карбышева, д. 12а. e-mail: i\_vagizov@mail.ru

**БИКЧУРИН РУСЛАН РАДИКОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2174-1831, ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», 420101, г. Казань, ул. Карбышева, д. 12а, e-mail: ruslan\_radikovich89@mail.ru

**ШОРНИНА АННА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-9902-881X, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: a.shornina@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** – сравнить влияния легочной гипертензии на результаты пластики трикуспидально-го клапана в группах с умеренной и выраженной легочной гипертензией. **Материал и методы.** В работе проанализированы результаты хирургического лечения 620 пациентов с пороками клапанов сердца. По систолическому давлению в легочной артерии, измеренному по эхокардиографии, были выделены 2 группы: 1 группа – систолическое давление в легочной артерии < 50 мм.рт.ст. – 250 пациентов, 2 группа – систолическое давление в легочной артерии ≥ 50 мм.рт.ст. – 370 пациентов. В зависимости от метода коррекции трикуспидальной недостаточности в каждой группе выделены подгруппы: подгруппа А - применена шовная пластика, подгруппа Б - пластика «полужестким» опорным кольцом. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий У Манна – Уитни. Для сравнения процентных соотношений в группах использовался критерий Хи – квадрат. **Результаты и их обсуждение.** В I группе (систолическое давление в легочной артерии до 50 мм.рт.ст.) давление в легочной артерии уменьшилось в послеоперационном периоде, но в отдаленном периоде в подгруппе шовной пластики (подгруппа А) произошло увеличение систолического давления в легочной артерии (p=0,01), в подгруппе опорных колец (подгруппа Б) систолическое давление в легочной артерии после операции и в отдаленном периоде не претерпела сильных изменений. Среднее значение степени трикуспидальной регургитации составило в подгруппе Б – 1,27±0,4, в подгруппе А - 2,1±0,6 (p=0,0227). Во II группе (выраженной легочной гипертензии) систолическое давление в легочной артерии после операции снижалось до 50,5±13,2 (подгруппа А) и 53,4±8,0 (подгруппа Б) мм.рт.ст., но в отдаленном периоде наблюдений произошло нарастание давления в легочной артерии до 58,3±10,7 и 56,4±11,8 мм.рт.ст., соответственно. В подгруппе Б в отдаленном периоде отмечались более лучшие отдаленные результаты по степени трикуспидальной регургитации – 1,6±0,5, в отличие от подгруппы А, где средняя степень составила 2,6±0,7 (p=0,001). Пластика трикуспидального клапана с помощью «полужесткого» опорного кольца способствовала сохранению коаптации створок трикуспидального клапана и предотвращало резидуальную трикуспидальную недостаточность, несмотря на выраженность легочной гипертензии. **Заключение.** Хирургическое лечение митральных и аортальных пороков сердца приводит к снижению или нормализации давления в легочной артерии. Легочная гипертензия в послеоперационном периоде является фактором, влияющим на выраженность трикуспидальной регургитации. Всем пациентам с выраженной функциональной трикуспидальной регургитацией, как исход клапанной патологии левых отделов сердца, показано выполнение аннулопластики трикуспидального клапана. Пациентам с выраженной легочной гипертензией и выраженной трикуспидальной регургитацией показана коррекция только с помощью опорных колец.

**Ключевые слова:** приобретенные пороки сердца, легочная гипертензия, трикуспидальная недостаточность, пластика трикуспидального клапана.

**Для ссылки:** Влияние легочной гипертензии на исходы коррекции относительной трикуспидальной недостаточности у больных, оперированных по поводу клапанных пороков сердца / А.Э. Каипов, Р.К. Джорджикия, И.В. Абдульянов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.43–51. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).43-51

# PULMONARY HYPERTENSION INFLUENCE ON OUTCOMES OF SECONDARY TRICUSPID INSUFFICIENCY CORRECTION IN PATIENTS FOR VALVULAR HEART DISEASE

**КАИПОВ АРТУР Е.**, ORCID ID: 0000-0001-8531-1315, Cardiovascular Surgeon, Interregional Clinical Diagnostic Center, 420101, Kazan, st. Karbysheva, 12a, e-mail: turik4martn@mail.ru, cell. tel.: 89377703642.

**ГЕОРГИКИА РОИН К.**, ORCID ID: 0000-0003-0309-7605, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiovascular and Endovascular Surgery, Kazan State Medical University, 420101, Kazan, st. Butlerov 49, e-mail: roink@mail.ru

**АБДУЛЯНОВ ИЛДАР В.**, ORCID ID: 0000-0003-2892-2827, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Interregional Clinical Diagnostic Center, 420101, Kazan, st. Karbysheva, 12a., the Head of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, e-mail: ildaruna@mail.ru,

**МУКХАРЬЯМОВ МУРАТ Н.**, ORCID ID: 0000-0001-5814-7177, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Interregional Clinical Diagnostic Center, 420101, Kazan, st. Karbysheva, 12a, e-mail: murat.mukharyamov@med.uni-jena.de,

**ВАГИЗОВ ИЛДАР И.**, ORCID ID: 0000-0002-3511-3211, Head of the Department of Cardiothoracic Surgery, Interregional Clinical Diagnostic Center, 420101, Kazan, st. Karbysheva, 12a, e-mail: i\_vagizov@mail.ru

**БИКЧУРИН РУСЛАН Р.**, ORCID ID: 0000-0002-2174-1831, Interregional Clinical Diagnostic Center, 420101, Kazan, st. Karbysheva, 12a, e-mail: ruslan\_radikovich89@mail.ru

**ШОРНИНА АННА С.**, ORCID ID: 0000-0001-9902-881X, Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, st. Lenin, 3, e-mail: a.shornina@mail.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the study is to compare the effect of pulmonary hypertension on the outcome of tricuspid valve plasty in the groups with moderate and significant pulmonary hypertension. **Material and methods.** The results of surgical treatment of 620 patients with cardiac valve diseases were analyzed. Pulmonary artery systolic pressure (PASP) measured by echocardiography. Two groups were distinguished: Group 1 – pulmonary artery systolic pressure < 50 mmHg. – 250 patients, Group 2-systolic pulmonary artery pressure ≥50 mm Hg. – 370 patients. Depending on the method of tricuspid insufficiency correction, subgroups were identified in each group: subgroup A – suture plasty was used, subgroup B – annuloplasty ring. Mann-Whitney U test was used to compare two independent samples. Chi-square test was used to compare the percentages in the groups. **Results and discussion.** In group I (PASP up to 50 mmHg) pressure in the PA decreased in the postoperative period, however in the long-term period in the suture plasty subgroup (subgroup A) PASP increased ( $p=0.01$ ), in the annuloplasty ring subgroup (subgroup B) PASP after surgery and in the long-term period has not changed significantly. The mean value of tricuspid regurgitation (TR) was  $1.27\pm 0.4$  in subgroup B and  $2.1\pm 0.6$  in subgroup A ( $p=0.0227$ ). In group II (significant pulmonary hypertension), postoperative PASP decreased to  $50.5\pm 13.2$  (subgroup A) and  $53.4\pm 8.0$  (subgroup B) mm Hg, however in the long-term follow-up there was an increase of pressure in PA to  $58.3\pm 10.7$  and  $56.4\pm 11.8$  mm Hg, respectively. In subgroup B, the long-term results were better in terms of TR degree,  $1.6\pm 0.5$ , in contrast to subgroup A, where the average degree was  $2.6\pm 0.7$  ( $p=0.001$ ). Tricuspid valve (TV) plasty with an annuloplasty ring preserved coaptation of the TV cusps and prevented residual tricuspid insufficiency despite the intensity of pulmonary hypertension. **Conclusion.** Surgical treatment of mitral and aortic heart diseases leads to decrease or normalization of pulmonary artery pressure. Pulmonary hypertension in the postoperative period is a factor that influences the intensity of TR. All patients with significant functional TR as an outcome of left heart valve pathology should undergo TV annuloplasty. Correction with annuloplasty ring only is recommended for patients with significant pulmonary hypertension and significant TR.

**Keywords:** acquired heart diseases, pulmonary hypertension, tricuspid insufficiency, tricuspid valve plasty.

**For reference:** Kaipov AE, Dzhordzhikiya RK, Abdulyanov IV, Mukharyamov MN, Vagizov II, Bikchurin RR, Shornina AS. Pulmonary hypertension influence on outcomes of secondary tricuspid insufficiency correction in patients for valvular heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 43–51. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).43-51

**Актуальность.** Одной из причин вторичной легочной гипертензии (ЛГ) являются клапанные пороки сердца. Пороки митрального и аортального клапанов приводят к повышению давления в левом предсердии, гиперволемической перегрузке, увеличению постнагрузки, что ведет к развитию посткапиллярной ЛГ. Эти изменения меняют морфологическую картину сосудов и капилляров бассейна легочной артерии [1]. Поэтому легочная гипертензия является важным фактором тяжести болезни и смертности у боль-

ных с клапанным пороком сердца. Независимо от симптомов наличие ЛГ у пациентов с пороком клапана сердца указывает на декомпенсированное состояние заболевания с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП) и дисфункцию правого желудочка (ПЖ) [2]. Легочная гипертензия приводит к увеличению постнагрузки на ПЖ, что приводит к его ремоделированию, происходит смещение папиллярных мышц, расширение фиброзного кольца (ФК), имитируя эксцентрическую дилатацию правого желудочка

[3]. Начинает развиваться трикуспидальная регургитация (ТР), которая имеет функциональный, вторичный характер.

Хирургическое лечение митрального и аортального пороков направлено на устранение причины, что приводит к снижению нагрузки на малый круг кровообращения и снижению легочной гипертензии. При наличии выраженной трикуспидальной недостаточности (ТН) дополнительно выполняется реконструктивная процедура ФК трикуспидального клапана (ТК) [4, 5]. Имеется два подхода к выбору реконструкции ФК ТК, это прошивание хирургическими нитями (шовная пластика) фиброзного кольца и имплантация специальных опорных колец. Обе методики направлены на уменьшение площади ФК ТК для снижения выраженности трикуспидальной регургитации в результате восстановления коаптации створок.

Однако имеется группа больных, у которых после коррекции пороков клапанов сердца с дополнением реконструкции ФК ТК, в послеоперационном периоде на фоне сохраняющейся ЛГ приводит к возврату трикуспидальной регургитации и как следствие не достигаются хорошие клинические результаты [6, 7]. В итоге данным исследований ЛГ остается важным предиктором непосредственного и долгосрочного результата пластики ФК ТК и является сильным фактором, определяющий тяжесть трикуспидальной регургитации [8].

**Цель исследования** - изучить результаты влияния легочной гипертензии на исходы коррекции функциональной трикуспидальной недостаточности у больных с пороками митрального и аортального клапанов в зависимости от методов реконструктивной техники фиброзного кольца ТК.

#### **Материал и методы.**

В период с 2011 – 2016 год на базе кардиохирургического отделения №2 ГАУЗ МКДЦ (г. Казань), было выполнено 2041 оперативных вмешательств у пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца, из них: протезирование аортального клапана (АК) было выполнено у 32% (n-651), протезирование/пластика митрального клапана (МК) у 50% (n-1012) и сочетанное протезирование АК и МК у 18% (n-378) пациентов. Ретроспективно из 2041 прооперированных пациентов выполнена выборка для включения в исследование. Критерии включения были следующие: возраст от 20 до 75 лет, выраженная функциональная (вторичная) недостаточность трикуспидального клапана, которым была выполнена аннулопластика ТК, 2-4 функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) по Нью-Йоркской классификации (NYHA). Критерии исключения были:

1) наличие сопутствующей ИБС, ВПС или другой патологии сердца, требующей дополнительной хирургической коррекции;

2) сниженная фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 50%;

3) наличие выраженной правожелудочковой недостаточности (по данным эхокардиографии: увеличение передне – заднего размера правого желудочка > 2,6 см., базального размера > 4,2 см);

4) наличие имплантированного до операции постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС);

5) органическое поражение ТК;

6) резидуальная митральная регургитация выраженной степени, после операции реконструкции МК;

7) послеоперационная атриовентрикулярная блокада (АВБ), требующая имплантацию ЭКС. В итоге в исследование вошло 620 пациентов которым дополнительно к коррекции порока АК или МК была выполнена пластика ТК на фоне функциональной ТР. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Из 620 пациентов мужчин было 277 (44,7%), женщин – 343 (55,3%). Средний возраст пациентов составил  $56,0 \pm 10,1$  лет. В этиологии клапанной патологии преобладала хроническая ревматическая болезнь сердца – 372 (60%) пациентов, с атеросклеротическим поражением аортального клапана было 174 (28%) пациента и 74 (12%) пациента с пролапсом митрального клапана. На рисунке 1 представлено распределение этиологии патологии клапанов сердца.

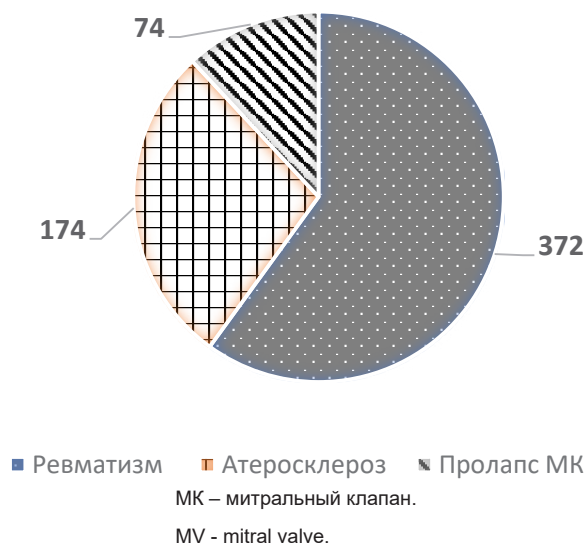


Рисунок 1. Распределение этиологии поражения клапанов сердца

Figure 1. Distribution of the etiology of lesions of the heart valves.

## Клинико-функциональная характеристика пациентов до операции

Table 1.

## Clinical and functional characteristics of patients before surgery

Параметры:		Группа I (СДЛА < 50 мм.рт.ст.) n=250(%)	Группа II (СДЛА ≥ 50 мм.рт.ст.) n=370(%)	P value
Возраст, лет		55,4 ±13,1	57,2 ±11,9	0,2638
Пациент мужского пола, n (%)		81 (32,3)	196 (52,9)	0,0089
ИМТ		23,9±2,2	22,1±2,9	0,0210
Площадь тела(м <sup>2</sup> )		1,59±0,3	1,5±0,2	0,6120
<b>Сопутствующие заболевания:</b>				
Инсулинопотребный диабет, n (%)		10 (4)	17 (4,3)	0,0064
ХОБЛ, n (%)		25 (10)	14 (3,78)	0,3941
ОНМК, n (%)		2 (0,8)	6 (1,6)	0,0038
ХБП, n (%)		12 (4,8)	11 (2,9)	0,0310
ФП, n (%)		150 (60)	180 (48,6)	0,0241
Функциональный класс ХСН по NYHA, n (%)	2	60 (24)	111 (30)	0,0026
	3	100 (40)	140 (37,8)	0,0278
	4	90 (36)	119 (32,2)	0,0324
<b>Виды клапанных пороков сердца:</b>				
Митральный клапан, n (%)		182 (72,8)	312 (84,3)	0,2671
Этиология порока:				
ХРБС		159 (63,6)	261 (70,5)	0,0072
Пролапс МК		23 (9,2)	51 (14)	0,0081
Аортальный клапан, n (%)		43 (17,2)	50 (13,5)	0,0162
Этиология порока:				
Атеросклероз		30 (12)	35 (9,5)	0,0061
Двустворчатый АК		13 (5,2)	15 (4)	0,0032
Сочетанный митральный и аортальный порок		25 (10)	8 (2)	0,0321
<b>Эхокардиография</b>				
Конечно -систолический размер ЛЖ (см)		3,1±1,4	3,4±1,1	0,3127
Конечно -диастолический размер ЛЖ (см)		5,1±2,3	5,3±1,9	0,4220
Фракция выброса ЛЖ(%)		54±8,89	56,9±17,07	0,4322
Линейный размер левого предсердия (см)		5±1,8	5,2±2,3	0,0001
СДЛА (мм.рт.ст.)		46,54±8,12	57,2±17,9	0,0001
Давления в ПП (мм.рт.ст.)		9,6±1,3	10,3±2,3	0,0231
Передне-задний размер ПЖ (см)		2,74±1,49	2,78±0,66	0,4832
Трикуспидальная регургитация 2-3 степени		2,5±0,5	2,7±0,6	0,0227
Трикуспидальная регургитация 3-4 степени		3,1±0,4	3,2±0,7	0,0331
ФК ТК, см		3,64±1,2	3,81±1,4	0,3821

Примечания: СДЛА - систолическое давление в легочной артерии, ТН-трикуспидальная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, NYHA – New York Heart Association functional classification, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК- острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, ФП – фибрилляция предсердий, ИМТ – индекс массы тела, ФК ТК – фиброзное кольцо трикуспидального клапана, ПП – правое предсердие, ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Пациенты были разделены по степени выраженности среднего систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по данным трансторакальной эхокардиографии (ТТ ЭхоКГ) на две группы. В первую группу были включены пациенты со средним давлением в ЛА < 50 мм.рт.ст., во

вторую группу пациенты с выраженной ЛА, СДЛА  $\geq 50$  мм.рт.ст. Далее каждая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от метода хирургической коррекции трикуспидальной регургитации – шовная пластика ФК (группа А) и имплантация жесткого опорного кольца (группа Б).

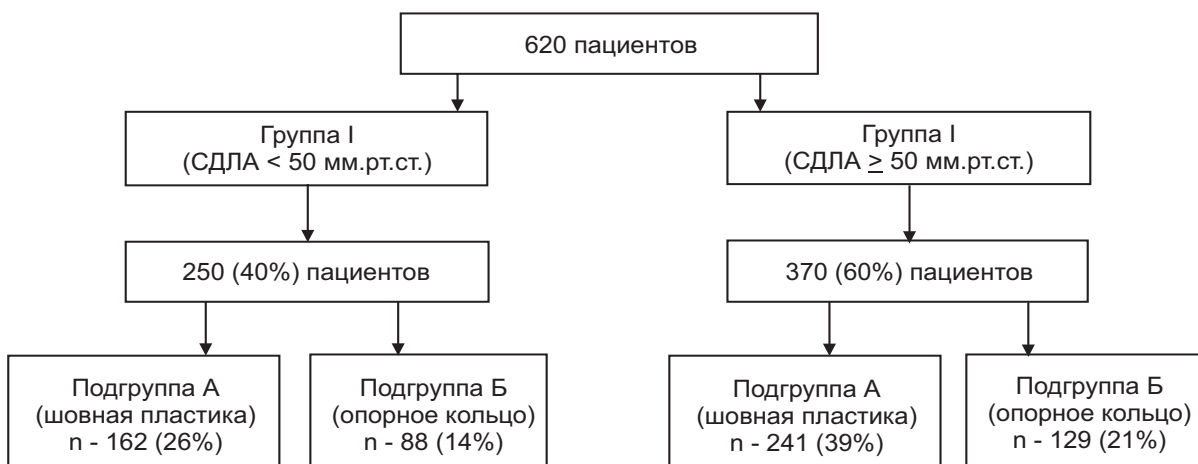


Рисунок 2. Распределение пациентов по группам.

Figure 2. Distribution of patients by groups.

Перед операцией всем пациентам проводились стандартные инструментальные исследования: электрокардиограмма (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ, по показаниям), визуализация коронарного русла (коронароангиография или мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с контрастированием); и лабораторные исследования. ТТ ЭХОКГ являлся единственным диагностическим методом оценки оперативного вмешательства и результатов хирургической коррекции трикуспидальной регургитации, который проводился после операции и более чем через год после выписки из стационара.

Хирургическая техника. Доступ к сердцу осуществлялся путем срединной продольной стернотомии. Подключение аппарата искусственного кровообращения (ИК) осуществлялся путем канюляции восходящего отдела аорты и отдельной канюляции верхней и нижней полых вен. После пережатия аорты зажимом для достижения электромеханического ареста и защиты миокарда от ишемических повреждений в период аноксии проводилось введение антеградно через коронарные артерии кардиоплегического раствора «Кустодиол» (Bretschneider H. et. al., 1975 г.). Раствор вводился в объеме от 2000 до 2500 мл (температура +5...+6°C), в зависимости от массы миокарда и объема оперативного вмешательства. Выполнялось протезирование митрального клапана искусственным клапаном сердца 420 (67%) пациентам, протезирование аортального клапана искусственным клапаном сердца 126 (20%) пациентам и клапансохраняющая реконструкция МК 74 (13%) пациентам.

Шовная пластика ФК трикуспидального клапана выполнялась полифиламентной нитью Ethibond 2.0., которая прошивалась двойной нитью через ФК, начиная от средней трети септальной створки до средней трети передней створки против часовой стрелки. В начале и конце шва фиксация дополнялась тефлоновыми прокладками. Место расположения атриовентрикулярного узла не затрагивалось.

Имплантация опорного кольца осуществлялась путем его фиксации к ФК ТК отдельными узловыми швами (10-12), Ethibond 2.0, по передней и задней створкам. Всем было имплантировано полужесткое опорное кольцо для аннулопластики производства ЗАО НПП «Мединж» Мединж STANDART (AT26-36)-11. В 82%(180) случаев было имплантировано опорное кольцо 32 размера и в 18%(37) случаев 30 размера. Перед имплантацией проводилось измерение калибраторами площади передней створки ТК для определения необходимого размера опорного кольца.

Статистическая обработка данных проводилась в программе IBM SPSS Statistic 26.0. Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический критерий U Манна – Уитни, для сравнения процентных соотношений в группах применялся непараметрический критерий Хи – квадрат.

### Результаты.

Оценка проводилась после операции, и в отдаленном периоде через  $58 \pm 9$  мес., полнота исследованных пациентов составила 92% (570 пациентов). Некардиальные госпитальные осложнения составили 2,51%: у 21 пациента была рестернотомия, по поводу кровотечения; у 7 па-



циентов развилось острое нарушения мозгового кровообращения; и в 3 случаях развилась стойкая АВБ, потребовавшая имплантацию постоянного ЭКС (данные пациенты были исключены из исследования).

В послеоперационном периоде снижение СДЛА наблюдалось в обеих группах ( $p \leq 0,01$ ),

процент снижения от первоначальных значений в среднем составил 11% в первой и 21% во второй группах ( $p=0,001$ ). Также в обеих группах произошло уменьшение степени трикуспидальной регургитации ( $p=0,001$ ). Динамика функциональных параметров СДЛА и трикуспидальной регургитации представлена в таблице №2.

Таблица 2

**Динамика функциональных параметров по данным ТТ ЭХОКГ по группам в зависимости от метода хирургической коррекции трикуспидальной недостаточности**

Table 2.

**Dynamics of functional parameters according to TT ECHOKG data by groups depending on the method of surgical correction of tricuspid insufficiency**

Параметры		Группа I n=250		значение p		Группа II n=370		значение p		значение p****	
		A (n=162)	Б (n=88)	IA	IB	A (n=241)	Б (n=129)	IIA	IIБ	A	Б
СДЛА, мм.рт.ст.	До операции	40,1 ±7,8	40,7 ±9,1	-	-	66,3 ±8,9	65,5 ±11,2	-	-	0,0001	0,0007
	После операции	34,7 ±3,5	37,2 ±5,6	0,001*	0,001*	50,5 ±13,2	53,4 ±8,0	0,001*	0,001*	0,0448	0,0001
	Отдаленные результаты	36,0 ±6,8	38,1 ±6,9	0,001** 0,0172***	0,001** 0,022	58,3 ±10,7	56,4 ±11,8	0,001** 0,1566***	0,001** 0,0321	0,03	0,01
				0,182****				0,2963****			
ТР, степень	До операции	2,3 ±0,6	2,54 ±0,9	-	-	2,75 ±0,5	2,7 ±0,64	-	-	0,4559	0,04223
	После операции	1,03 ±0,7	0,97 ±0,3	0,001*	0,001*	2,0 ±0,6	1,5 ±0,7	0,001*	0,001*	0,2123	0,8707
	Отдаленные результаты	2,1 ±0,6	1,27 ±0,4	0,001** 0,0007***	0,009** 0,016***	2,6 ±0,7	1,6 ±0,5	0,128** 0,0001***	0,001** 0,001***	0,7985	0,5627
				0,0227****				0,001****			

Примечания: СДЛА - систолическое давление в легочной артерии, ТР – трикуспидальная недостаточность, \*-статистическое сравнение подгрупп в группах до и после операции, \*\*-статистическое сравнение подгрупп в группах до операции и в отдаленном периоде, \*\*\*-статистическое сравнение подгрупп в группах после операции и в отдаленном периоде, \*\*\*\*-сравнение подгруппы А и Б в отдаленном периоде, \*\*\*\*\*-статистическое сравнение подгрупп между группами.

В I группе (СДЛА до 50 мм.рт.ст.) давление в ЛА уменьшилось в послеоперационном периоде, но в отдаленном периоде в подгруппе шовной пластики (подгруппа А) произошло увеличение СДЛА ( $p=0,01$ ), при этом СДЛА в подгруппе опорных колец (подгруппа Б) после операции и в отдаленном периоде не претерпела сильных изменений. Степень трикуспидальной регургитации в подгруппе А в отдаленном периоде увеличилась с  $1,03 \pm 0,7$  до  $2,1 \pm 0,6$  ( $p=0,0007$ ), в сравнении с подгруппой Б в большей степени ( $1,27 \pm 0,4$  ( $p=0,022$ , при сравнении подгрупп А и Б).

Во II группе (выраженной легочной гипертензии) СДЛА, учитывая особенности рандомизации, была выше и в послеоперационном периоде.

В подгруппах А и Б после операции отмечалось снижение СДЛА до  $50,5 \pm 13,2$  и  $53,4 \pm 8,0$  мм.рт.ст., соответственно, но в отдаленном периоде произошло нарастание давления в ЛА до  $58,3 \pm 10,7$  и  $56,4 \pm 11,8$  мм.рт.ст., соответственно. Трикуспидальная регургитация снизилась в послеоперационном периоде в обеих подгруппах, но более значимо в подгруппе Б ( $1,5 \pm 0,7$  против подгруппы А -  $2,0 \pm 0,6$ ), и также как в первой группе в отдаленном периоде произошло нарастание степени ТР в подгруппе А с  $2,0 \pm 0,6$  до  $2,6 \pm 0,7$  ( $p=0,0001$ ), в отличие от подгруппы Б, где степень ТР практически не изменилась ( $p=0,001$ , при сравнении результатов подгрупп А и Б в отдаленном периоде).

При сравнении подгрупп А и Б между двумя группами значимости отдаленных результатов в значениях трикуспидальной регургитации не было. В подгруппах опорных колец обеих групп пациентов с выраженной степенью ТН было меньше, чем у пациентов при аннулопластике, см. таблицу №2.

Для исключения возможности влияния на результаты пластики трикуспидального клапана была проанализирована динамика изменения параметров левых отделов сердца в послеоперационном и в отдаленном периодах. Линейные размеры ЛЖ в обеих группах не имели значимой динамики, ФВ ЛЖ в среднем также не изменилась. Градиенты на механических протезах в аортальной и митральной позициях оставались неизменными. Тем самым влияние изменения функционирования ЛЖ и гемодинамических характеристик искусственных клапанов сердца на давление в ЛА были исключены.

### **Обсуждение.**

Основное осложнение после аннулопластики ТК - атриовентрикулярная блокада, которая обычно встречается редко (~3%). Для исключения влияния постоянной электрокардиостимуляции на давление в ЛА и ФВ ЛЖ все пациенты с ЭКС были исключены из исследования.

При приобретенных пороках митрального и аортального клапанов сердца развивающаяся ЛГ играет значительную роль в патогенезе трикуспидальной регургитации: развивается дилатация и дисфункция правого желудочка, смещение папиллярных мышц правого желудочка, дилатация и втягивание ФК трикуспидального клапана [6, 8]. Вместе с тем, не скорректированная трикуспидальная недостаточность в дальнейшем прогрессирует и приводит к нарастанию ХСН, снижению качества и продолжительности жизни [9]. Вмешательства на фиброзном кольце трикуспидального клапана при коррекции аортального и митрального пороков сердца не увеличивают осложнения и летальность. Показания к коррекции, сопутствующей ТН в настоящее время доказана (класс 1, уровень доказательности С) [10-13]. Но хирургические способы устранения трикуспидальной регургитации до сих пор дискутируются. На прогрессирование или рецидив ТР после операции влияют множество факторов: дисфункция оперированных клапанов левых отделов сердца, сохраняющаяся или прогрессирующая легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка и ее значительная дилатация, расширение ФК ТК, рестрикция створок ТК из-за смещения папиллярных мышц и др. [4, 14].

В нашем исследовании для определения достоверности результатов двух методов аннулопластики пациенты были разделены на группы по степени выраженности ЛГ и с сохраненными функциями правого и левого желудочков.

Оценка функциональных параметров показала, что высокая ЛГ в дооперационном периоде является фактором неудовлетворенности клинических результатов, что отразилось в отдаленном периоде – постепенный возврат дооперационных показателей. Это стоит учитывать при наблюдении и реабилитации пациентов после операции.

Шовная пластика (подгруппа А) показала хорошие результаты сразу после операции, но в отдаленном периоде наблюдений наступил регресс недостаточности независимо от степени ЛГ. Причиной возврата ТН при использовании хирургических нитей скорее является отсутствие нужного запаса жесткости и влияния повышающегося или сохраняющегося высокого давления в ЛА. Также возможно влияние техники выполнения наложения шва через ФК ТК: неполное прошивание, прорезывание нити после операции, прошивание через основание створок ТК.

У пациентов с имплантированным полужестким опорным кольцом (подгруппа Б) в отдаленном периоде степень ТР не изменяется, даже на увеличивающуюся ЛГ. Послеоперационные показатели полностью сохраняются с течением времени. Опорное кольцо является сдерживающим устройством в дилатации ФК ТК, также техника имплантации не является сложной для хирурга и выполняется в короткое время.

Во второй группе результаты коррекции ТН были хуже, чем в группе с умеренной легочной гемодинамикой, что указывает на значительное влияние ЛГ на рецидивы ТН после операции. Эти влияния ЛГ на ФК также описывает Fukuda S. и соавторы [12].

Сравнение способов аннулопластики ТК показали более стабильные и удовлетворительные результаты с использованием полужестких опорных колец. Наличие высокой легочной гипертензии у пациента указывает хирургу на необходимость обязательного применения полужестких опорных колец.

### **Выводы.**

1. Хирургическое лечение митральных и аортальных пороков сердца приводит к снижению или нормализации давления в легочной артерии. Легочная гипертензия в послеоперационном периоде является фактором, влияющим на рецидив трикуспидальной регургитации.
2. Всем пациентам с выраженной функциональной недостаточностью ТК, как исход клапанной патологии левых отделов сердца, показано выполнение аннулопластики.
3. Пациентам с выраженной ЛГ и выраженной ТР показано имплантация опорного кольца.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Micha T Maeder, Otto D Schoch, Rebekka Kleiner, Lucas Joerg, Daniel Weilenmann. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Swiss Medical Weekly*. 2017; 147: w14395. DOI: 10.4414/smw.2017.14395
2. Micha T Maeder, Lukas Weber, Marc Buser, Marc Gerhard, Philipp K Haager, Francesco Maisano, Hans Rickli. Pulmonary Hypertension in Aortic and Mitral Valve Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018; 5: 40. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00040.
3. Lauren D C Casa, Joseph R Dolensky, Erin M Spinner, Emir Veledar, Stamatios Lerakis, Ajit P Yoganathan. Impact of pulmonary hypertension on tricuspid valve function. *Annals of Biomedical Engineering*. 2013;41(4):709-24. DOI: 10.1007/s10439-012-0713-2.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
5. Абдульянов И.В., Вагизов И.И., Каипов А.Э., Хайруллин Р.Н. Хирургическое лечение вторичной трикуспидальной регургитации с помощью, модифицированной шовной аннулопластики // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 2. – С.7-13. [Abdulyanov IV, Vagizov II, Kaipov AE, Khayrullin RN. Khirurgicheskoye lecheniye vtorichnoy trikuspidal'noy regurgitatsii s pomoshch'yu, modifitsirovannoy shovnoy annuloplastiki [Surgical treatment of secondary tricuspid regurgitation by the modified suture annuloplastic]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2018; 1 (2): 7-13. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(2).7-13.
6. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KMJ, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *The Annals of thoracic surgery*. 2005; 79 (1): 127-132. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.057
7. Богачев-Прокофьев А.В., Овчаров М.А., Ленко Е.В., Пивкин А.Н., Афанасьев А.В., Шарифулин Р.М., Сапегин А.В., Караськов А.М. Сравнение эффективности и безопасности нехирургического ведения и пластики трикуспидального клапана у пациентов с сопутствующей умеренной недостаточностью трикуспидального клапана при хирургическом лечении пороков клапанов левых отделов сердца: метаанализ // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – № 2. – С.4-14. [Bogachev-Prokof'yev AV, Ovcharov MA, Len'ko EV, Pivkin AN, Afanas'yev AV, Sharifulin RM, Sapegin AV, Karas'kov AM. Sravneniye effektivnosti i bezopasnosti nekhirurgicheskogo vedeniya i plastiki trikuspidal'nogo klapana u patsiyentov s soputstvuyushchey umerennoy nedostatochnost'yu trikuspidal'nogo klapana pri khirurgicheskom lechenii porokov klapanov levyykh otdelov serdtsa: metaanaliz [Comparison of the efficacy and safety of non-surgical management and tricuspid valve repair in patients with concomitant moderate tricuspid valve insufficiency in the surgical treatment of left heart valvular disease: a meta-analysis]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* [Cardiology and Cardiovascular Surgery]. 2018; 2: 4-14. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/kardio20181124-14.
8. Zhu TY, Wang JG, Meng X. Does concomitant tricuspid annuloplasty increase perioperative mortality and morbidity when correcting left-sided valve disease? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2015; 20 (1): 114–118. DOI: 10.1093/icvts/ivu326
9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (23): 2440-2492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000029.
10. Khorsandi M, Banerjee A, Singh H, Srivastava AR. Is a tricuspid annuloplasty ring significantly better than a De Vega's annuloplasty stitch when repairing severe tricuspid regurgitation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 15 (1): 129-135. DOI: 10.1093/icvts/ivs070.
11. Murashita T, Okada Y, Kanemitsu H, Fukunaga N, Konishi Y, Nakamura K, Koyama T. Long-term outcomes of tricuspid annuloplasty for functional tricuspid regurgitation associated with degenerative mitral regurgitation: suture annuloplasty versus ring annuloplasty using a flexible band. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 20 (6): 1026-1033. DOI: 10.5761/atcs.oa.13-00292.
12. Fukuda S, Gillinov AM, McCarthy PM, Stewart WJ, Song JM, Kihara T, Daimon M, Shin MS, Thomas JD, Shiota T. Determinants of recurrent

- or residual functional tricuspid regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Circulation*. 2006; 114 (1 Suppl): I582-I587. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001305.
13. Azarnoush K, Nadeemy AS, Pereira B, Leesar MA, Lambert C, Azhari A, Eljezi V, Dauphin N, Geoffroy E, Camilleri L. Clinical outcomes of tricuspid valve repair accompanying left-sided heart disease. *World J Cardiol*. 2017; 9 (10): 787-793. DOI: 10.4330/wjc.v9.i10.787.
14. Maeder MT, Schoch OD, Kleiner R, Joerg L, Weilenmann D, Swiss Society For Pulmonary Hypertension. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14395. DOI: 10.4414/smw.2017.14395.

## РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В НЕБЛАГОПРИЯТНОМ ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел. +7 (903) 358-82-89, e-mail: luizak58@mail.ru

**АЛЕКСЕЕВА ЕВГЕНИЯ ПАВЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3799-4278; ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел. +7 (961) 340-05-80, e-mail: evgenia010307@mail.ru

**КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2277-9425, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, +7 (917) 652-34-99, e-mail: medicpro21@mail.ru

**ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6470-7724, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, +7 (903) 358-71-78, e-mail: zhuravlevanv@mail.ru

**УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДИМИТРИЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1808-6845; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, +7 (906) 136-73-41; e-mail: 55dd@mail.ru

**АНДРЕЕВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1989-3334; SCOPUS Author ID: 21733375100, канд. мед. наук, врач-аллерголог-иммунолог, БУ «Городская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии, Россия, 428015, Чебоксары, пр.Тракторостроителей, 12, +7 (903) 358-27-02; e-mail: Nataliutt@ya.ru

**Реферат. Цель исследования** – изучение роли иммунологических механизмов в неблагоприятном исходе хронической обструктивной болезни легких. **Материал и методы.** В исследование включено 116 госпитализированных в 2005-2006 годах в пульмонологическое отделение больных по поводу обострения хронической обструктивной болезни легких легкого и среднетяжелого течения. Протокол исследования: больным хронической обструктивной болезни легких проводили общеклинические и специальные (иммунологические) методы обследования. Инструментальные методы исследования включали: спирографию, электрокардиографию, Эхо-кардиографию, фиброbronхоскопию, рентгенографию органов грудной клетки. После проведения диагностической бронхоскопии производили забор бронхоальвеолярной жидкости для цитологического и иммунологического исследования. На 1-2-е сутки стационарного лечения больным проводили иммунологические исследования: иммунофенотипирование мононуклеарных клеток, оценку фагоцитарной активности лейкоцитов в крови и бронхоальвеолярной жидкости, определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости, исследование уровней цитокинов в сыворотке крови, бронхоальвеолярной жидкости и в супернатанте культуры мононуклеарных клеток в условиях их спонтанной продукции и при активации в реакции стимулированной митогеном (фитогемагглютинин «Difco» 5 мг/мл) пролиферации. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0. В 2020 году была проведена оценка отдаленной выживаемости больных хронической обструктивной болезни легких. Когорта больных была разделена на две группы. В первую группу (n=44) были включены выжившие, а в другую (n=72) – умершие к 2020 году пациенты, и было проведено ретроспективное сравнение изучаемых показателей, определенных в момент обострения хронической обструктивной болезни легких в 2005-2006 годах, в данных группах пациентов. **Результаты и их обсуждение.** У выживших пациентов цитограмма бронхоальвеолярной жидкости отличалась более высоким показателем содержания макрофагов и увеличенным числом НСТ-положительных клеток этой популяции при уменьшенном количестве нейтрофилов как в крови, так и бронхоальвеолярной жидкости. У умерших были повышены уровни IgM и IgA в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости. Результаты изучения продукции цитокинов в культурах мононуклеарных клеток *in vitro* свидетельствовали о том, что в группе умерших соотношение IFN- $\gamma$ /IL-4 в условиях спонтанной продукции цитокинов было выше, по сравнению с показателем выживших больных. Этот факт указывает на поляризацию иммунного ответа умерших больных в направлении клеточного типа, опосредованного Th1-клетками, что подтверждается особенностями цитокинового профиля бронхоальвеолярной жидкости у умерших – существенным повышением значения IFN- $\gamma$ /IL-4 относительно показателей у выживших. **Выводы.** Неблагоприятный исход хронической обструктивной болезни легких связан с увеличением числа нейтрофильных клеток в бронхоальвеолярной жидкости, крови, преобладанием активации Th1-типа адаптивного иммунитета на местном уровне и активацией как клеточного, так и гуморального механизмов адаптивного иммунитета на системном уровне. Усиление активности врожденного иммунитета при обострении хронической обструктивной болезни легких, проявляющееся увеличением числа и метаболической активности макрофагов, ассоциировано с долговременной выживаемостью больных.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, смертность, исход болезни, цитокины, Th1- клетки.

**Для ссылки:** Роль иммунологических факторов в неблагоприятном исходе хронической обструктивной болезни легких / Л.М. Карзакова, Е.П. Алексеева, С.И. Кудряшов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.52–61. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).52-61

## THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL FACTORS IN THE UNFAVORABLE OUTCOME OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**KARZAKOVA LOUISE M.**, ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300, D. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Chuvashskii State University, 428015 Russia, Cheboksary, Moskovskii' pr., 15, +7 (903) 358-82-89, e-mail: luizak58@mail.ru.

**ALEKSEEVA EVGENIYA P.**, ORCID ID: 0000-0002-3799-4278; Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Chuvashskii State University, 428015 Russia, Cheboksary, Moskovskii' pr., 15, +7 (961) 340-05-80, e-mail: evgenia010307@mail.ru

**KUDRYASHOV SERGEY I.**, ORCID ID: 0000-0003-2277-9425; C. Med. Sci., Associate Professor, Department of Internal Medicine, Chuvashskii State University, 428015 Russia, Cheboksary, Moskovskii' pr., 15, +7 (917) 652-34-99, e-mail: medicpro21@mail.ru

**ZHURAVLEVA NADEZHDA V.**, ORCID ID: 0000-0001-6470-7724; C. Med. Sci., Associate Professor, Department of Internal Medicine, Chuvashskii State University, 428015 Russia, Cheboksary, Moskovskii' pr., 15, +7 (903) 358-71-78, e-mail: zhuravlevanv@mail.ru

**UKHTEROVA NADEZHDA D.**, ORCID ID: 0000-0003-1808-6845; C. Med. Sci., Associate Professor, Department of Internal Medicine, Chuvashskii State University, 428015 Russia, Cheboksary, Moskovskii' pr., 15, +7 (906) 136-73-41; e-mail: 55dd@mail.ru

**ANDREEVA NATALIA P.**, ORCID ID: 0000-0002-1989-3334; SCOPUS Author ID: 21733375100, C. Med. Sci., Allergist/Immunologist, City Children's Clinical Hospital, Russia, 428015, Cheboksary, Traktorostroiteley str., 12, +7 (903) 358-27-02; e-mail: Nataliutt@ya.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the research was to study the role of immunological mechanisms in the unfavorable outcome of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Material and methods.** The research included 116 patients hospitalized in 2005-2006 in the pulmonology department of patients with the exacerbation of mild and moderate COPD. Research protocol: general clinical and special (immunological) methods of examination were performed in patients with COPD. Instrumental research methods included: spirometry, ECG, EchoCG, fibrobronchoscopy, chest X-ray. After diagnostic bronchoscopy, bronchoalveolar fluid (BAF) was taken for cytological and immunological examination. On the first and second days of inpatient treatment, patients underwent immunological studies: immunophenotyping of mononuclear cells (MNC), assessment of phagocytic activity of leukocytes (latex test, nitroblue tetrazolium (NBT) test) in blood and BAF, determination of the content of immunoglobulins in blood serum and BAF, study of cytokine levels in blood serum, BAF and MNC culture supernatant under conditions of their spontaneous production and activation in the mitogen-stimulated (phytohemagglutinin "Difco" 5 mg/ml) proliferation. Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 program. In 2020, the long-term survival of COPD patients was assessed. The cohort of patients was divided into two groups. Survivors were included in the first group (n=44), and patients who died by 2020 were included in the other group (n=72). The retrospective comparison of the studied indicators was determined at the time of COPD exacerbation in 2005-2006 in these patient groups. **Results and discussion.** In the surviving patients, the BAF cytogram was distinguished by the higher macrophage content and the increased number of NBT-positive cells in this population with the reduced neutrophil content in both blood and BAF. The deceased had elevated levels of IgM and IgA in the blood serum and BAF. The results of the study of cytokine production in MNC cultures in vitro indicate that the ratio of IFN- $\gamma$ /IL-4 in the conditions of spontaneous cytokine production was higher in the deceased compared with the indicators of the surviving patients. This fact indicates the polarization of the immune response of the deceased in the direction of the cell type mediated by Th1 cells, which is confirmed by the peculiarities of the BAF cytokine profile in the deceased – the significant increase in the value of IFN- $\gamma$ /IL-4 relative to the indicators in the survivors. **Conclusion.** The unfavorable outcome of COPD is associated with the increase in the number of neutrophil cells in BAF, in the blood, with the predominance of Th1-type activation of adaptive immunity at the local level and activation of both cellular and humoral mechanisms of adaptive immunity at the systemic level. The increased activity of innate immunity in COPD exacerbation, manifested by the increase in the number and metabolic activity of macrophages, is associated with the long-term survival of patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, mortality, disease outcome, cytokines, Th1 cells.

**For reference:** Karzakova LM, Alekseeva EP, Kudryashov SI, Zhuravleva NV, Ukhterova ND, Andreeva NP. The role of immunological factors in the unfavorable outcome of chronic obstructive pulmonary disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022;15(1):52–61. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).51-62.

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в мире – является острой проблемой современной медицины в связи с высоким риском инвалидизации и преждевременной смертности лиц, подверженных данному заболеванию. ХОБЛ уносит ежегодно миллионы жизней больных и к настоящему времени занимает третью позицию в структуре смертности населения мира [1]. Существующие

методы лечения ХОБЛ незначительно влияют на его исход. ХОБЛ характеризуется стойким воспалением легочной ткани, закупоркой мелких дыхательных путей (обструктивный бронхит) и их структурными изменениями (эмфизема) [2]. Табакокурение является фактором риска и основной причиной данного заболевания [3]. Отказ от курения благотворно влияет на функции легких [4]. Однако прекращение курения не избавляет пациентов с ХОБЛ от воспалительного

процесса в легочной ткани [5]. Персистирующее воспаление легких после прекращения курения и наличие хорошо организованных лимфоидных фолликулов вокруг мелких дыхательных путей и паренхимы легких у пациентов с ХОБЛ указывают на вовлеченность в патологический процесс адаптивных иммунных реакций на антигены инфекционных патогенов и сапрофитной микрофлоры легких, а также – на аутоантигены [3]. Зачастую один - два повторяющихся эпизода тяжелого обострения заболевания могут оказаться фатальными для больных [6, 7, 8]. В то же время у части лиц заболевание имеет благоприятное течение. К настоящему времени нет целостного представления о причинах прогрессирования и неблагоприятного исхода ХОБЛ [9]. Вполне вероятно, что иммунологическая природа патогенеза заболевания может обуславливать его исход.

**Цель исследования** – изучение влияния иммунологических механизмов, реализующихся на системном и местном уровнях, на исход ХОБЛ.

**Материал и методы.** Исследование было начато в 2005 и окончено в 2020 году. Группа исследования включала 116 госпитализированных в 2005-2006 годах в пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашии больных по поводу обострения ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. Диагноз был поставлен в соответствии с рекомендациями международного программного документа по ХОБЛ – GOLD (2006). Обострение ХОБЛ констатировали при обнаружении критериев Anthonisen [10]. При отборе пациентов руководствовались следующими критериями включения: ХОБЛ I и II стадии: (Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)/ Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 0,70), ОФВ1 ≥ 80% для больных GOLD I и 50% ≤ ОФВ1 < 80% для больных GOLD II; (2) отсутствие в анамнезе фактов применения антибиотиков, глюкокортикостероидов в течение 2 недель до начала исследования; (3) информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Критериями исключения служили: профессиональные болезни, связанные с вдыханием токсичных веществ, ХОБЛ III и IV стадии, микобактериальная инфекция, бронхоэктазы, неврологические заболевания, дисфункции органов сердечно-сосудистой системы, печени и почек, психические заболевания, сахарный диабет, когнитивные нарушения. В 2020 году была проведена оценка отдаленной выживаемости больных ХОБЛ и с целью дальнейшего продолжения исследования когорты включенных в исследование больных была разделена на две группы. В первую группу были включены выжившие, а в другую – умершие к 2020 году пациенты, и было проведено ретроспективное сравнение изучаемых показателей, определенных в момент обострения ХОБЛ в 2005-2006 гг., в данных группах пациентов. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц с нормальной функци-

ей дыхания. В исследование включали лишь тех пациентов и здоровых лиц, которые подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен на заседании Местного этического комитета, функционирующего на медицинском факультете ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». В табл. 1 представлены данные, характеризующие обследованные группы.

Больным ХОБЛ проводили общеклинические (инструментальные, лабораторные) и специальные (иммунологические) методы обследования.

**Инструментальные методы исследования** включали: спирографию, электрокардиограмму, эхокардиоскопию, фибробронхоскопию, рентгенографию органов грудной клетки, при наличии показаний рентгенконтрастную бронхографию. После проведения диагностической бронхоскопии производили забор бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ) из участка лёгкого с помощью вакуумного контура путем продвижения бронхоскопа до «заклинивания» в сегментарный или субсегментарный бронх. Аспирированную жидкость подвергали цитологическому и иммунологическому исследованию. Образцы БАЖ, предназначенные для определения иммуноглобулинов и цитокинов, замораживали и хранили при -70°С.

**Общеклинические лабораторные исследования** крови, мокроты, мочи осуществляли по общепринятым унифицированным методикам исследований [11].

**Иммунологические исследования** включали: иммунофенотипирование мононуклеарных клеток (МНК); оценку фагоцитарной активности лейкоцитов (пате́кс-тест, тест восстановления нитросинего тетразолия – НСТ-тест) в крови и БАЖ; определение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови и иммуноглобулинов в сыворотке крови, БАЖ; исследование уровней цитокинов в сыворотке крови, БАЖ и в супернатанте культуры МНК в условиях их спонтанной продукции и при активации в реакции стимулированной митогеном (фитогемагглютинин «Difco» 5 мг/мл) пролиферации по стандартным методикам, описанным нами ранее [12].

Забор образцов крови, БАЖ, мокроты для лабораторных исследований проводили на 1-2-е сутки стационарного лечения. Венозную кровь забирали утром натощак из локтевой вены в объеме 5 мл с гепарином (20 Ед/мл) для иммунофенотипирования мононуклеарных клеток (МНК), определения фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса нейтрофилов, 15 мл с гепарином (10 Ед/мл) для постановки митоген-стимулированной лимфопротиперации, 4 мл в сухую пробирку для отделения сыворотки и определения содержания в сыворотке иммуноглобулинов, ЦИК, цитокинов. Образцы крови центрифугировали при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут, отцентрифу-

## Клиническая характеристика групп обследования (по состоянию на 2005 - 2006 гг.)

## Clinical characteristics of the examination groups (as of 2005 - 2006)

Показатель	Контрольная группа	Больные ХОБЛ		
		Умершие	Выжившие	
Количество	40	72	44	
Пол (мужчина/женщина)	32/8	64/8	28/16	$\chi^2 < 0,01$
Курящие	4	37	12	$\chi^2 < 0,01$
Бывшие курильщики (прекратившие табакокурение)	14	27	30	$\chi^2 > 0,05$
Не курящие	22	8	2	$\chi^2 > 0,05$
Возраст (года)	51,5 ± 2,8	59,55 ± 8,35	52,54 ± 6,09	p < 0,001
Индекс курения (пачка/год)	13,1 ± 4,1	24,3 ± 6,5	18,2 ± 4,3	p < 0,001
ОФВ1 постбронходилатационный*	98,7 ± 11,5	46,85 ± 17,20	60,85 ± 14,90	p < 0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ *	96,6 ± 11,9	63,09 ± 15,75	76,94 ± 13,39	p < 0,001
Максимальная объемная скорость воздуха при выдохе 25 % от ФЖЕЛ (МОС 25)*	102,1 ± 11,1	43,24 ± 17,96	58,66 ± 19,26	p < 0,001
Максимальная объемная скорость воздуха при выдохе 50 % от ФЖЕЛ (МОС 50)*	99,5 ± 10,7	28,75 ± 18,28	47,64 ± 16,59	p < 0,001
Максимальная объемная скорость воздуха при выдохе 75 % от ФЖЕЛ (МОС 75) *	94,2 ± 12,3	28,10 ± 17,74	46,73 ± 21,06	p < 0,001
Оценочная шкала САТ, баллы	0	10,1 ± 1,6	8,5 ± 0,9	p < 0,001

Примечания: \* - значения показателей выражены в процентах от рассчитанных должных величин; p – степень достоверности различий количественных показателей в группах больных ХОБЛ;  $\chi^2$  - степень достоверности различия качественных (категориальных) показателей в группах больных ХОБЛ.

гированную сыворотку замораживали и хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  и размораживали перед использованием для определения иммуноглобулинов и цитокинов. ЦИК исследовали в день забора крови. МНК выделяли из венозной крови больных при центрифугировании в градиенте плотности фико-колл-верографина ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ) в течение 45 мин при 400g при температуре  $10^{\circ}\text{C}$ .

**Статистический анализ** осуществляли, используя программу Statistica 10.0. Достоверность различий количественных показателей в независимых группах оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, а в сопряженных выборках – с помощью парного критерия Стьюдента. Достоверность разницы качественных (альтернативных) показателей обследованных оценивали по критерию  $\chi^2$ . Статистически значимое различие определялось при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** На момент начала исследования в 2005–2006 гг. в составе исследуемой когорты преобладали больные со среднетяжелой ХОБЛ в связи с тем, что на стадии легкого течения заболевание диагностировалось чрезвычайно редко. Результаты исследования показали, что к моменту завершения исследования в 2020 году (в среднем через 15 лет от начала наблюдения) из 116 пациентов с

ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения в живых остались 44 пациента – 37,9% от общего числа больных. Средняя продолжительность жизни пациентов с момента установления диагноза ХОБЛ у умерших больных составила 12,5 года. Среди умерших пациентов оказалось больше число курящих, лиц мужского пола и более старшего возраста (см. табл. 1).

Ретроспективное изучение показателей общего анализа мокроты не выявило различий в значениях показателей у умерших и выживших больных в период госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в 2005–2006 гг. (табл. 2). Однако, обнаруживались определенные различия в показателях БАЖ. В качестве контрольных показателей БАЖ использовали показатели здоровых лиц, известные из литературных источников [13, 14, 15, 16]. У выживших пациентов цитограмма БАЖ отличалась более высоким содержанием макрофагов и увеличенным числом НСТ-положительных клеток этой популяции при уменьшенном содержании нейтрофилов. При этом у умерших пациентов были выше уровни sIgA, IgA и IgM, а уровень IgG, напротив, ниже. Что касается содержания в БАЖ цитокинов, то уровни всех исследованных цитокинов у умерших превышали соответствующие показатели у выживших пациентов.



Соотношение уровней основных цитокинов – Th2-клеток соответственно, было выше в группе IFN- $\gamma$  и IL-4, характеризующих активность Th1- и умерших больных.

Таблица 2.

**Показатели лабораторного анализа мокроты и бронхоальвеолярной жидкости у умерших и выживших больных ХОБЛ**

Table 2.

**Indicators of laboratory analysis of sputum and bronchoalveolar fluid in deceased and surviving COPD patients**

Показатель	Здоровые n=40	Больные ХОБЛ		p
		Умершие n=72	Выжившие n=44	
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	
Мокрота				
Лейкоциты, 106/мл	0,5 $\pm$ 0,2	47,70 $\pm$ 38,41***	41,62 $\pm$ 32,04***	>0,05
Альвеолярные макрофаги, 106/мл	0,8 $\pm$ 0,3	7,33 $\pm$ 4,09***	6,7 $\pm$ 14,71***	>0,05
БАЖ				
Нейтрофилы, %	4,1 $\pm$ 0,49 [13]	66,68 $\pm$ 31,94***	46,82 $\pm$ 18,50***	<0,01
Фагоцитарный индекс нейтрофилов (ФИН)	34,05 $\pm$ 3,1[13]	21,56 $\pm$ 13,8***	20,43 $\pm$ 11,85***	>0,05
Показатель НСТ-теста нейтрофилов (НСТН), %	-	5,63 $\pm$ 3,45	6,98 $\pm$ 4,65	>0,05
Альвеолярные макрофаги, %	64,60 $\pm$ 2,04[13]	9,928 $\pm$ 8,46***	19,28 $\pm$ 16,21***	<0,01
Мастоциты, %	0,06 $\pm$ 0,16 [14]	0,25 $\pm$ 0,60***	0,22 $\pm$ 0,61***	>0,05
Фагоцитарный индекс макрофагов (ФИМ), %	55,5 $\pm$ 3,3[13]	30,44 $\pm$ 17,37***	33,16 $\pm$ 17,99***	>0,05
Показатель НСТ-теста макрофагов (НСТМ), %	50,6 $\pm$ 16,2[13]	16,79 $\pm$ 9,03***	25,23 $\pm$ 14,9***	<0,05
sIgA, нг/мл	7200 $\pm$ 1000[15]	63159 $\pm$ 22287***	39671 $\pm$ 12872***	<0,001
IgG, г/л	0,45 $\pm$ 0,04[13]	4,33 $\pm$ 1,11***	9,70 $\pm$ 2,00***	<0,001
IgA, г/л	0,2 $\pm$ 0,02[13]	2,98 $\pm$ 0,71***	1,44 $\pm$ 0,75***	<0,001
IgM, г/л	0 [13]	17,86 $\pm$ 4,78***	9,46 $\pm$ 2,89***	<0,001
IL-4, пг/мл	5,9 $\pm$ 1,0 [16]	56,2 $\pm$ 18,2***	35,6 $\pm$ 8,1***	<0,001
IL-8, пг/мл	159 $\pm$ 23 [16]	4230 $\pm$ 2406***	2703 $\pm$ 1156***	<0,001
IFN- $\gamma$ , г/л	2,30 $\pm$ 0,10 [16]	633 $\pm$ 202***	171 $\pm$ 60***	<0,001
IFN- $\gamma$ /IL-4	-	11,32 $\pm$ 2,31	4,82 $\pm$ 1,12	<0,001

Примечания: p – уровень статистической значимости различия между значениями показателей групп пациентов; \*\*\* - p<0,001 – отличие относительно группы здоровых.

Выявлен ряд различий в показателях гемограмм между обследованными группами больных (табл. 3). Так, у умерших больных показатели содержания нейтрофилов, СОЭ превышали соответствующие показатели у выживших, в то время как число лимфоцитов и моноцитов было ниже.

В связи с установленными различиями в значениях соотношении IFN- $\gamma$ /IL-4 между выжившими и умершими пациентами особый интерес заслуживает анализ популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов (табл. 4), выявивший у

умерших превышение числа клеток с хелперным фенотипом относительно показателя группы выживших пациентов. Кроме того, у умерших обнаруживались повышенные уровни сывороточных IgM, IgA и ЦИК. Сравнение показателей цитокинового профиля показало, что у умерших пациентов были более высокие уровни циркулирующих в крови цитокинов - IFN- $\gamma$  и IL-4 по сравнению с таковыми у выживших больных. Уровни других цитокинов не различались в группах.

**Статистически значимые различия в показателях гемограммы в группах умерших и выживших больных ХОБЛ**

Table 3.

**Statistically significant differences in hemogram indices in the groups of deceased and surviving COPD patients**

Показатель	Здоровые n=40	Больные ХОБЛ		p
		Умершие n=72	Выжившие n=44	
	M±SD	M±SD	M±SD	
Лейкоциты, абс*.	5,38±0,96	7,75±2,69***	6,58±2,15**	0,019
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,7±2,4	7,37±5,14***	4,67±4,33	0,005
Нейтрофилы сегментоядерные, %	52,5±5,6	51,43±13,18	45,71±12,01**	0,019
Нейтрофилы сегментоядерные, абс*.	2,84±0,66	3,68±2,03**	2,88±1,15	0,014
Лимфоциты, абс*.	1,65±0,28	1,98±0,47***	2,31±0,98***	0,022
Моноциты, %	4,52±1,90	6,38±2,79***	8,41±3,80***	0,002
Моноциты, абс*.	0,22±0,08	0,41±0,19***	0,53±0,27***	0,007
СОЭ, мм/ч	6,5±3,1	23,68±21,60***	13,65±10,55***	0,003

Примечания: \*абс. – абсолютное значение (×10<sup>9</sup>/л); p – уровень статистической значимости различий между значениями показателей групп пациентов; \*\* - p<0,01 отличие относительно группы здоровых, \*\*\* - p<0,001 отличие относительно группы здоровых.

Результаты изучения содержания цитокинов в супернатанте культивированных в течение 24 часов МНК демонстрировали превышение спонтанных уровней IL-4 и IFN-γ, а также митоген-стимулированного уровня IL-4 в группе умерших больных относительно показателей выживших. Примечательно, что продукция IL-4 не повышалась в ответ на стимуляцию митогеном ФГА ни у здоровых, ни в группах больных, в то время как стимулированные уровни другого цитокина – IFN-γ – превышали спонтанные уровни в 4,2 раза у здоровых, в 4,6 раза в группе умерших и в 10 раз в группе выживших больных. При этом отношение IFN-γ/IL-4 в условиях спонтанной продукции цитокинов в культурах МНК было повышено у умерших больных относительно показателя здоровых, а у выживших не отличалось от аналогичного показателя группы здоровых лиц. В то же время значение IFN-γ/IL-4 в стимулированных культурах у умерших было меньше, по сравнению с показателем в группе выживших пациентов.

Результаты изучения продукции цитокинов в культурах МНК in vitro свидетельствуют о том, что МНК (лимфоциты, моноциты) у пациентов с обострением ХОБЛ находятся в активированном состоянии, о чем свидетельствуют повышенные относительно показателей здоровых спонтанные уровни IL-4 и IFN-γ. Данные показатели в группе умерших выше, следовательно, МНК активированы в большей степени, чем у выживших. Тот факт, что соотношение IFN-γ/IL-4 в условиях спонтанной продукции цитокинов выше у умерших, по сравнению с показателями здоровых и выживших больных, свидетельствует

о преимущественном синтезе у умерших IFN-γ, продуцируемого в основном активированными Th1-клетками. В результате стимуляции митогеном ФГА соотношение IFN-γ/IL-4 повышается у умерших в 4 раза, в то время как у выживших в 9,3 раза. Эти данные позволяют думать о том, что МНК у умерших изначально находятся в состоянии выраженной активности, и стимуляция их митогеном не вызывает значительного прироста продукции IFN-γ, а у выживших больных МНК умеренно активированы и способны при обработке ФГА отвечать усиленным образованием данного цитокина. Основным выводом из результатов изучения продукции цитокинов в культурах МНК in vitro заключается в том, что иммунный ответ умерших больных поляризован по клеточному типу, опосредованному Th1-клетками. Это подтверждается особенностями цитокинового профиля БАЗ у умерших – существенным преобладанием содержания IFN-γ (в 3,7 раза превышающего уровень в группе выживших больных), обуславливающим превышение у умерших среднего значения IFN-γ/IL-4 более чем вдвое соответствующего показателя у выживших. Активация Th1-функции у больных ХОБЛ может быть связана с аутоиммунным поражением дыхательных путей и паренхимы легких, индуцированным поллютантами. Ранее было доказано, что в иммунопатогенезе ХОБЛ большую роль играет дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, накопление в легочной ткани CD4<sup>+</sup> - Т-хелперных клеток, в частности Th1 и Th17 субпопуляций [3, 17]. Существенно повышенное соотношение CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, обнаруженное у умерших больных, также может быть связано с активаци-

**Основные показатели адаптивного иммунитета и цитокинового профиля у умерших и выживших больных ХОБЛ**

Table 4.

**The main indicators of adaptive immunity and cytokine profile in deceased and surviving COPD patients**

Показатель	Здоровые n=40	Больные ХОБЛ		p
		Умершие n=72	Выжившие n=44	
	M±SD	M±SD	M±SD	
Кровь				
CD3 <sup>+</sup> , %	62,5±6,4	59,92±9,17	51,60±11,74***	0,001
CD20 <sup>+</sup> , %	14,1±4,1	16,00±5,65	16,80±9,53	0,648
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	37,0±6,33	36,64±9,67	29,20±7,87***	0,001
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	24,3±3,2	22,62±4,36	24,57±6,99	0,138
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> / CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	1,50±0,32	1,62±0,69	1,26±0,32***	0,001
CD95 <sup>+</sup> , %	19,3±4,76	17,40±6,58	15,50±6,44**	0,163
IgM, г/л	1,14±0,21	1,78±0,92***	1,39±0,46***	0,009
IgG, г/л	11,6±1,4	12,42±5,16	12,29±4,24	0,923
IgA, г/л	1,76±0,47	3,42±2,27***	2,61±1,31**	0,006
ЦИК, у. ед.	8,6±4,1	14,15±9,98***	10,43±5,59	0,040
IL-4, пг/мл	1,75±0,5	11,69±4,79***	7,86±1,90***	0,001
IFN-γ, пг/мл	6,2±2,1	125,93±72,19***	86,46±13,25***	0,018
IFN-γ/ IL-4	3,5±0,8	11,2±5,2***	11,0±3,2***	NS
IL-8, пг/мл	2,6±0,7	29,42±54,86***	7,97±3,85***	0,062
IL-1β, пг/мл	0,4±0,1	204,9±294,1***	195,7±281,4***	0,915
Супернатанты культуральных МНК				
IL-4 спонт.1	14,6±3,12	26,6±4,64***	19,54±5,34***	0,001
IL-4 стимул.2	15,2±3,17	29,5±4,53***	21,54±4,51***	0,001
IFN-γ спонт.1	17,95±5,24	46,1±9,52***	20,62±5,56*	0,001
IFN-γ стимул.2	73,9±21,17 <sup>ooo</sup>	213,4±42,1 <sup>****ooo</sup>	220,1±51,9 <sup>****ooo</sup>	NS
IFN-γ/ IL-4 спонт.1	1,2±0,3	1,8±0,52**	1,11±0,33	0,001
IFN-γ/ IL-4 стимул.2	4,6±1,1 <sup>ooo</sup>	7,31±1,38 <sup>****ooo</sup>	10,5±0,69***	0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между значениями показателей групп пациентов; \* - p<0,05 различие показателей в группах больных относительно здоровых по t-критерию Стьюдента; \*\* - p<0,01 различие показателей в группах больных относительно здоровых по t-критерию Стьюдента; \*\*\* - p<0,001 различие показателей в группах больных относительно здоровых по t-критерию Стьюдента; <sup>ooo</sup> - p<0,001 различия стимулированных уровней цитокинов и их соотношений относительно соответствующих спонтанных уровней по парному критерию Стьюдента; 1 - спонт. – концентрация цитокина в супернатанте интактных культур МНК; 2 - стимул. – концентрация цитокина в супернатанте ФГА-стимулированных культур МНК.

ей Th1-клеток. С прогрессированием заболевания первоначальное воспаление легких становится системным, вызывая глубокие изменения в функциях иммунных клеток и на организменном уровне с развитием сердечно-сосудистых осложнений, анорексии, саркопении [18, 19]. Выявленные на местном уровне особенности продукции цитокинов, свидетельствующие о поляризации иммунного ответа у умерших по типу преобладания активности Th1-клеток, нивелируются на системном уровне. Так, анализ уровней циркулирующих в крови цитокинов показал, что у умерших умеренно повышены, относительно показателей группы выживших, уровни цитокинов IL-4, IFN-γ,

а среднее значение соотношения IFN-γ/ IL-4 не отличается от значения аналогичного показателя у выживших больных. К тому же у умерших были повышенными относительно значений у выживших спонтанные и стимулированные уровни IL-4 в супернатантах культур МНК, что позволяет думать об активации и гуморального компонента адаптивного иммунитета, связанного с функцией Th2-клеток. Действительно рядом авторов были представлены данные, свидетельствующие об участии аутоиммунных реакций гуморального типа в развитии эмфиземы легких, повреждении дыхательных путей при ХОБЛ [20, 21]. В частности, Lee S.H. и соавторы сообщили об обнаруже-

нии антител против эластина, внеклеточного белка, важного для целостности легких [21]. Другая группа исследователей опубликовала в 2016 году данные об обнаружении у больных ХОБЛ циркулирующих в крови антител IgG и IgA, направленных против эпителиальных клеток бронхов. Авторы привели доказательства корреляции повышения уровней выявленных антител с тяжелыми стадиями ХОБЛ – GOLD III и GOLD IV [20].

Следствием активации гуморального иммунитета у умерших является обнаруженное в ходе исследования повышение уровней IgM и IgA в БАЖ на фоне снижения IgG. Эти данные свидетельствуют об активации выработки ранних иммуноглобулинов – IgM, а также характерных для поражения слизистой оболочки респираторного тракта IgA. Обнаруженные особенности гуморального звена иммунитета на системном уровне (повышение уровня циркулирующих в крови IgM и IgA) подтверждают иммунологические закономерности, выявленные на местном уровне. Более выраженная активация гуморального адаптивного иммунитета у умерших, по сравнению с выжившими, по всей видимости, связана с более выраженной реакцией на бактериальную инфекцию в период обострения в условиях недостаточной активации врожденного иммунитета. О последнем свидетельствуют снижение содержания и метаболической активности альвеолярных макрофагов в БАЖ (уменьшение числа НСТ-положительных клеток), уменьшение числа моноцитов в периферической крови, по сравнению с показателями выживших пациентов. При этом у умерших было увеличено содержание нейтрофильных лейкоцитов в БАЖ и крови. Нейтрофилы являются первыми защитными клетками, рекрутируемыми в ткани после инфекции, где, как считалось, их роль заключается в устранении вторгающихся патогенов с помощью таких механизмов, как генерация активных форм кислорода и высвобождение предварительно сформированных окислителей и протеолитических ферментов из гранул [22]. Однако активированные в ответ на инфекцию или на продукцию провоспалительных цитокинов нейтрофилы разрушаются и высвобождают из гранул ДНК, гистоновые белки, протеолитические ферменты, которые организуются во внеклеточном пространстве в виде объемных сетеподобных структур (NETs), получивших название «нейтрофильные внеклеточные ловушки». Гистоны в составе подобных сетеподобных структур обладают выраженным цитотоксическим действием на эндотелиальные и эпителиальные клетки. При достаточно большом накоплении этих структур усиливается воспалительный процесс, разрушаются клетки и ткани легких. Описанное повреждение тканей, опосредованное нейтрофилами, известно как «парадокс нейтрофильных клеток», при котором защищающие клетки становятся «врагами» [23]. Согласно результатам исследования Dicker A.J.

и соавторов, накопление нейтрофильных внеклеточных ловушек в мокроте у больных ХОБЛ связано с нарушением фагоцитарной функции нейтрофилов, высоким риском обострений и прогрессированием заболевания [24]. Кроме того, нейтрофилы при ХОБЛ могут быть мишенями аутоиммунных реакций. Об этом свидетельствует обнаружение у больных ХОБЛ аутоантител IgG против ряда специфических белков нейтрофильных гранул, таких как CTSH, FUCA2, LTF, MMP9, PLAUR, PRTN3, TIMP2 и TNFSF14, в то время как у здоровых курящих, не болеющих ХОБЛ, подобного рода антитела отсутствовали [25]. Возможно, что при дегрануляции нейтрофилов, возникающей в результате их фагоцитарной функции в легких при обострении ХОБЛ в ответ на инфекцию, высвобождаются белки нейтрофильных гранул, выступающие в роли аутоантигенов, что усиливает соответствующие аутоиммунные реакции.

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали связь исхода ХОБЛ с иммунологическими механизмами, реализующимися на местном и системном уровнях. Полученные данные свидетельствуют о некоторых различиях между местными и системными реакциями. У умерших пациентов выявлена выраженная поляризация иммунного ответа по типу преобладания Th1-функции на местном уровне, а на системном уровне активированы и клеточный, и гуморальный механизмы адаптивного иммунитета, что позволяет предположить, что активация гуморального иммунитета развивается позже. Можно думать, что активация гуморального иммунитета на системном уровне является результатом какой-то сопутствующей патологии, которая затем поражает легкие. Однако правомочно и другое предположение, что активация иммунитета на системном уровне (повышение содержания циркулирующих в крови цитокинов, иммуноглобулинов) связана с проникновением цитокинов из дыхательных путей вследствие активации местного иммунитета. На сегодня нет данных, подтверждающих или опровергающих это предположение.

Ограничением данного исследования является то, что оценка состояния различных звеньев иммунитета у пациентов проведена в период первого обострения ХОБЛ с момента постановки диагноза. Возможно, некоторые обнаруженные нами особенности иммунного статуса у обследованных больных могли быть связаны с активацией инфекционного процесса в период обострения и иметь транзиторный характер. Требуется продолжение исследований вне обострения ХОБЛ. Не исключено, что результаты исследования состояния иммунной системы больных ХОБЛ в период ремиссии более ярче высветят иммунопатологические механизмы ХОБЛ, в том числе те, которые являются решающими для неблагоприятного исхода заболевания.

**Выводы.** Неблагоприятный исход ХОБЛ связан с увеличением числа нейтрофильных клеток в БАЖ, крови, преобладанием активации Th1-клеточно-опосредованного компонента адаптивного иммунитета на местном уровне и активацией как клеточного, так и гуморального механизмов адаптивного иммунитета на системном уровне. Усиление активности врожденного иммунитета при обострении ХОБЛ, проявляющееся увеличением числа макрофагов и их метаболической активности, ассоциировано с долговременной выживаемостью больных (15 и более лет).

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

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, López-Campos JL, Ancochea J, Coebergh JW, Soriano JB. International trends in COPD mortality, 1995-2017. *Eur Respir J.* 2019; 54 (6): 1901791. DOI: 10.1183/13993003.01791-2019.
- Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1931-1940. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9.
- Tam A, Tanabe N, Churg A, Wright JL, Hogg JC, Sin DD. Sex differences in lymphoid follicles in COPD airways. *Respir Res.* 2020; 21 (1): 46. DOI: 10.1186/s12931-020-1311-8.
- Bai JW, Chen XX, Liu S, Yu L, Xu JF. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 3323-3328. DOI:10.2147/COPD.S150243.
- Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O'Shaughnessy T, Ram FS, Qiu Y, Zhu J, Vignola AM, Kroegel C, Morell F, Pavord ID, Rabe KF, Jeffery PK, Barnes NC. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J.* 2007; 30 (3): 467-471. DOI: 10.1183/09031936.00013006.
- MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, Fabbri LM. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology.* 2021; 26 (6): 532-551. DOI: 10.1111/resp.14041.
- Waeijen-Smit K, Houben-Wilke S, DiGian-domenico A, Gehrman U, Franssen FME. Unmet needs in the management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med.* 2021; 16 (3): 559-569. DOI: 10.1007/s11739-020-02612-9.
- Whittaker Brown SA, Braman S. Recent Advances in the Management of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Clin North Am.* 2020; 104 (4): 615-630. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.02.003.
- Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, MacNee W, Make BJ, Rennard SI, Stockley RA, Vogelmeier C, Anzueto A, Au DH, Barnes PJ, Burgel PR, Calverley PM, Casanova C, Clini EM, Cooper CB, Coxson HO, Dusser DJ, Fabbri LM, Fahy B, Ferguson GT, Fisher A, Fletcher MJ, Hayot M, Hurst JR, Jones PW, Mahler DA, Maltais F, Mannino DM, Martinez FJ, Miravittles M, Meek PM, Papi A, Rabe KF, Roche N, Sciruba FC, Sethi S, Siafakas N, Sin DD, Soriano JB, Stoller JK, Tashkin DP, Troosters T, Verleden GM, Verschakelen J, Vestbo J, Walsh JW, Washko GR, Wise RA, Wouters EF, ZuWallack RL. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191 (7): e4-e27. DOI: 10.1164/rccm.201501-0044ST.
- Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med.* 1987; 106 (4): 512-518. DOI: 10.7326/0003-4819-106-4-512.
- Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) / под ред. проф. В.С.Камышникова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 720 с. [Kamyshnikov VS, ed. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (metody i traktovka laboratornyh issledovaniy)* [Clinical laboratory diagnostics (methods and interpretation of laboratory research)]. Moskva: MEDpress-inform [Moscow: MEDpress-inform]. 2017; 2: 720 p. (In Russ.)].
- Карзакова Л.М., Кудряшов С.И., Луткова Т.С. [и др.]. Основы общей иммунологии: учеб. Пособие / Чебоксары: Издательство Чувашского университета, 2020. – 200 с. [Karzakova LM, Kudryashov SI, Lutkova T.S, Sokolova EV, Sidorov IA. *Osnovy obshchej immunologii: uchebnoe posobie* [Fundamentals of general immunology: textbook]. Cheboksary: Izdatel'stvo Chuvashskogo universiteta [Cheboksary: Chuvash University Press]. 2020; 200 p. (In Russ.)].
- Раков А.Л., Панфилов Д.Н., Гельцер Б.И. Местный клеточный и гуморальный иммунитет у больных острым бронхитом / Военно-медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С.44-49. [Rakov AL, Panfilov DN, Gel'cer BI. *Mestnyj kletochnyj i gumoral'nyj иммунитет u bol'nyh*

- ostrym bronhitom [Local cellular and humoral immunity in patients with acute bronchitis]. *Voenno-meditsinskij zhurnal* [Military Medical Journal.]. 2001; 2: 44-49. (In Russ.).
14. Schildge J, Klar B, Hardung-Backes M. Die Mastzelle in der bronchoalveolären Lavage bei interstitiellen Lungenerkrankungen [Mast cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with interstitial lung diseases]. *Pneumologie*. 2003; 57 (4): 202-207. DOI: 10.1055/s-2003-38569.
  15. Bastian A, Tunkel C, Lins M, Böttcher H, Hirt SW, Cremer J, Bewig B. Immunoglobulin A and secretory immunoglobulin A in the bronchoalveolar lavage from patients after lung transplantation. *Clin Transplant*. 2000;14(6):580-5. DOI: 10.1034/j.1399-0012.2000.140611.x.
  16. Мурашов Э.Г., Столов С.В., Тотолян А.А. Цитокиновый профиль бронхоальвеолярной жидкости у больных бронхиальной астмой / Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, №1. – С. 67-72. [Murashov EG, Stolov SV, Totolyan AA. Cytokinovyj profil' bronhoal'veolyarnoj zhidkosti u bol'nyh bronhial'noj astmoj [Cytokine profile of bronchoalveolar fluid in patients with bronchial asthma]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni I. Mechnikova* [Bulletin of the I Mechnikov Northwestern State Medical University]. 2012; 4 (1): 67-72. (In Russ.).]
  17. Forsslund H, Yang M, Mikko M, Karimi R, Nyrén S, Engvall B, Grunewald J, Merikallio H, Kaarteenaho R, Wahlström J, Wheelock ÅM, Sköld CM. Gender differences in the T-cell profiles of the airways in COPD patients associated with clinical phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 12: 35-48. DOI: 10.2147/COPD.S113625.
  18. Byun MK, Cho EN, Chang J, Ahn CM, Kim HJ. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 669-675. DOI: 10.2147/COPD.S130790.
  19. Tuder RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2012; 122 (8): 2749-2755. DOI: 10.1172/JCI60324.
  20. Cheng G, Zhang N, Wang Y, Rui J, Yin X, Cui T. Antibodies of IgG, IgA and IgM against Human Bronchial Epithelial Cell in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Lab*. 2016; 62 (6): 1101-1108. DOI: 10.7754/clinlab.2015.151020.
  21. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, Green L, Hacken-Bitar J, Huh J, Bakaeen F, Coxson HO, Cogswell S, Storness-Bliss C, Corry DB, Kheradmand F. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med*. 2007; 13 (5): 567-569. DOI: 10.1038/nm1583.
  22. Ravindran M, Khan MA, Palaniyar N. Neutrophil Extracellular Trap Formation: Physiology, Pathology, and Pharmacology. *Biomolecules*. 2019; 9 (8): 365. DOI: 10.3390/biom9080365.
  23. Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood*. 2019; 133 (20): 2178-2185. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844530.
  24. Dicker AJ, Crichton ML, Pumphrey EG, Cassidy AJ, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Furrie E, Fong CJ, Ibrahim W, Brady G, Einarsson GG, Elborn JS, Schembri S, Marshall SE, Palmer CNA, Chalmers JD. Neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and microbiota diversity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (1): 117-127. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.022.
  25. Ma A, Wen L, Yin J, Hu Y, Yue X, Li J, Dong X, Gupta Y, Ludwig RJ, Krauss-Etschmann S, Riemekasten G, Petersen F, Yu X. Serum Levels of Autoantibodies Against Extracellular Antigens and Neutrophil Granule Proteins Increase in Patients with COPD Compared to Non-COPD Smokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 189-200. DOI: 10.2147/COPD.S235903.

## СОВРЕМЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ФЕНОТИПОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ БЕЗ ЧАСТЫХ ОБОСТРЕНИЙ

**КУЛИК ЕКАТЕРИНА ГЕННАДЬЕВНА**, SPIN-код: 7661-1946; ORCID ID: 0000-0002-6059-1813; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675006, Россия, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, дом 95, e-mail: rybas\_katya@mail.ru

**ПАВЛЕНКО ВАЛЕНТИНА ИВАНОВНА**, SPIN-код: 1172-1390; ORCID ID: 0000-0001-8794-9929; докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675006, Россия, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, дом 95.

**НАРЫШКИНА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА**, SPIN-код: 3909-2850; ORCID ID: 0000-0003-0587-456X; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675006, Россия, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, дом 95.

**Реферат. Введение.** Согласно современным данным, фенотип хронической обструктивной болезни лёгких без частых обострений является часто встречаемым и требует пристального внимания. Однако в ходе литературного поиска удалось найти лишь единичные научные работы с обобщенным описанием особенностей данного фенотипа. **Цель исследования.** Составить типичный клинический портрет пациента с фенотипом хронической обструктивной болезни лёгких без частых обострений на основе анализа клинико-лабораторных и функциональных параметров. **Материал и методы.** В исследование включено 45 больных в возрасте  $57,2 \pm 1,1$  лет с диагнозом хроническая обструктивная болезнь лёгких без частых обострений. У всех пациентов дополнительно методом иммуноферментного анализа определена концентрация провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка в сыворотке крови. **Результаты и их обсуждение.** В изучаемой когорте преобладали лица мужского пола (93,3%) с индексом курительщика равным  $33,7 \pm 2,5$  пачка/лет и длительностью заболевания более 10 лет. Среднее количество баллов по тесту САТ составило  $10,32 \pm 0,05$  баллов, по шкале mMRC более 2 баллов. У 91,1% лиц пост-бронходилатационное значение FEV1 соответствовало умеренной степени тяжести обструктивных нарушений. Среди обследованных больных преобладали лица с бронхитическим типом хронической обструктивной болезни лёгких (53,3%). Концентрация воспалительных биомаркеров существенно превышало уровни референсных значений. Также у больных хронической обструктивной болезнью лёгких с изучаемым фенотипом обнаружена низкая приверженность к лечению и диспансерному наблюдению, позднее обращение за медицинской помощью. **Выводы.** Полученные результаты исследования позволили составить клинический портрет больного с фенотипом хронической обструктивной болезни лёгких без частых обострений.

**Ключевые слова:** фенотип, хроническая обструктивная болезнь лёгких без частых обострений, редкие обострения.

**Для ссылки:** Кулик, Е.Г. Клинико-функциональный портрет пациента с фенотипом хронической обструктивной болезни лёгких без частых обострений / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.62–67. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).62-67.

## CLINICAL AND FUNCTIONAL PORTRAIT OF A PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PHENOTYPE WITHOUT FREQUENT EXACERBATIONS

**KULIK EKATERINA G.**, SPIN-код: 7661-1946; ORCID ID: 0000-0002-6059-1813; C. Med. Sci., associate professor, Department of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 675006, Russia, Amur Region, Blagoveshchensk, st. Gorky, house 95, e-mail: rybas\_katya@mail.ru

**PAVLENKO VALENTINA I.**, SPIN-код: 1172-1390; ORCID ID: 0000-0001-8794-9929; Dr. med. Sci., associate professor, professor, Department of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 675006, Russia, Amur Region, Blagoveshchensk, st. Gorky, building 95.

**NARYSHKINA SVETLANA V.**, SPIN-код: 3909-2850; ORCID ID: 0000-0003-0587-456X; Dr. med. Sci., Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 675006, Russia, Amur Region, Blagoveshchensk, st. Gorky, building 95.

**Abstract. Introduction.** According to current data, the COPD phenotype without frequent exacerbations is frequently encountered and requires close attention. However, in the course of a literary search, it was possible to find only isolated scientific works with a generalized description of the features of this phenotype. **Aim.** The aim of the study is to compile a typical clinical portrait of a patient with the COPD phenotype without frequent exacerbations based on the analysis of clinical, laboratory and functional parameters. **Material and methods.** The study included 45 patients aged  $57.2 \pm 1.1$  years with a diagnosis of COPD without frequent exacerbations in age. In all patients, the concentration of proinflammatory

cytokines, C-reactive protein in blood serum was determined by immunofluorescence analysis. **Results and discussion.** Males (93.3%) with a smoker index of  $33.7 \pm 2.5$  packs/years and a disease duration of more than 10 years dominated the studied cohort. The average score on the CAT test was  $10.32 \pm 0.05$  points, on the mMRC scale more than two points. The post-bronchodilation value of FEV1 corresponded to the average severity of obstructive disorders in 91.1% of individuals. Among the examined patients, persons with bronchitic type of COPD predominated (53.3%). The concentration of inflammatory biomarkers determined in the blood serum significantly exceeded the levels of the reference values. Also, patients with COPD with the studied phenotype were found to have low adherence to treatment and dispensary observation and late visit to the doctor. **Conclusions.** The obtained results of the study made it possible to draw up a clinical portrait of the patient with the COPD phenotype without frequent exacerbations.

**Key words:** phenotype, chronic obstructive pulmonary disease without frequent exacerbations, rare exacerbations.

**For reference:** Kulik EG, Pavlenko VI, Naryshkina SV. Clinical and functional portrait of a patient with chronic obstructive pulmonary disease phenotype without frequent exacerbations. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15(1):62–67. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).62-67.

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто встречающееся клинически гетерогенное заболевание, причиной которого является преимущественно табакокурение [1]. В основе болезни лежит ограничение воздушного потока и прогрессирование дыхательной недостаточности, обусловленное хроническим персистирующим процессом воспаления. Заболеваемость ХОБЛ в России неуклонно растет. По данным Всемирной Организации Здравоохранения частота смертности от ХОБЛ в мире составляет 3,2% всех случаев. За последнее десятилетие (2007–2017 гг.) прирост числа случаев составил 16,5%. Согласно информации Федеральной службы государственной статистики, в Российской Федерации в 2020 году частота болезней органов дыхания составляет 46,4 на 100 000 населения (3%), а в Дальневосточном Федеральном округе – более 4% (на долю ХОБЛ при этом приходится 31,3% случаев) [2].

Частота обострений служит одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания, экономические потери и ассоциирована с достоверным увеличением относительного риска развития сердечно-сосудистых событий [3,4]. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний.

По данным зарубежного исследования S.D. Aaron et al. инфекционные обострения ХОБЛ, особенно, с внезапным началом (около 56% всех эпизодов обострений) [5], возникают в холодное время года и, как правило, расцениваются как острая респираторная инфекция. Ранняя и адекватная подобранная терапия позволяет пациенту с ХОБЛ контролировать частоту эпизодов обострений, замедлить прогрессирование дыхательной недостаточности и развитие внелегочных осложнений и как следствие снизить экономическое бремя болезни [6].

В 2011 году рабочая группа GOLD впервые сформулировала новую интегральную классификацию болезни, включающую не только спирометрические данные пациента, но и выраженность респираторных симптомов и количество эпизодов, что в целом изменило подходы к маршрутизации больных и определению тактики их ведения.

В 2017 году вышла новая уточненная версия классификации ХОБЛ, в которой пациенты должны быть распределены по группам: А (низкий риск обострений, мало симптомов), В (низкий риск обострений, много симптомов), С (высокий риск обострений, мало симптомов), D (высокий риск, много симптомов). Классификация сформулирована исключительно на основе симптомов и количества эпизодов обострений за прошлый год, что также нашло отражение в выборе стартовой фармакологической схемы для пациента [7].

Клиническая картина заболевания зависит от фенотипа болезни и наоборот, фенотип определяет особенности клинических проявлений ХОБЛ. Под фенотипом ХОБЛ следует понимать отличительный признак или их комбинацию, который описывает различия между пациентами, и является вспомогательным инструментом в прогнозировании течения заболевания и ответа на терапию [8,9]. В своей практике врачи акцентируют внимание на пациентах с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями, поскольку этот фенотип сопряжен быстрым падением функции легких и с высоким риском смертности [10]. Поэтому «клинический портрет» именно этих пациентов наиболее детально описан в литературе [11].

Между тем, результаты многоцентрового, эпидемиологического исследования, проведенного испанскими исследователями, показывают, что фенотип ХОБЛ с редкими обострениями, в соответствии с критериями GesEPOS является наиболее частым и составляет 47,5% случаев [12]. В РФ по данным исследования POPE-study частота встречаемости данного фенотипа составляет 57,6% [13]. Необходимо подчеркнуть, что пациенты, страдающие ХОБЛ с фенотипом без частых обострений ежедневную поддерживающую терапию, практически не принимают. Так, Овчаренко С.И. в своем исследовании показывает, что 90% пациентов ХОБЛ используют короткодействующие бронходилататоры только по потребности и лишь 12% принимали длительнодействующие препараты, не смотря на умеренные выраженные спирометрические изменения бронхиальной обструкции у 57% больных [14].

В современной доступной литературе встречаются единичные научные работы, посвященные



описанию фенотипа ХОБЛ без частых обострений, несмотря на его широкое распространение и необходимость пристального внимания клиницистов.

**Цель настоящего исследования** – составить типичный клинический портрет пациента с фенотипом ХОБЛ без частых обострений на основе анализа клинико-лабораторных и функциональных параметров.

**Материал и методы.** На амбулаторно-поликлиническом этапе проведено исследование 45 больных ХОБЛ групп А и В (GOLD, 2017) в возрасте от 41 до 72 лет. Обоснование диагноза: жалобы, анамнез жизни и заболевания, данные объективного осмотра, результаты спирометрии с пробой бронходилататором (400 мкг сальбутамола), а именно соответствие критерию экспираторного ограничения воздушного потока (индекса Тиффно)  $<0,7$  и прироста ОФВ<sub>1</sub>  $<12\%$  от исходных значений [15]. Критерии включения: установленный диагноз ХОБЛ и нечастые обострения. В соответствии с регламентом «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (пересмотр 2014 г.) и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ (2018) для группы низкого риска (без частых обострений) характерно отсутствие обострений в анамнезе за предыдущий год или наличие 1 эпизода легкой степени тяжести. Обострение легкой степени тяжести, определяли, как событие, характеризующееся усилением респираторных жалоб, требующее изменений объема медикаментозной терапии, которое может быть осуществлено силами самого пациента [1].

Всем участникам исследования кроме методов диагностики, входящих в стандарт первичной медико-санитарной помощи (Приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1214н), определены сывороточный уровень интерлейкинов 6, 8 (Ил-6,8), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Для определения выраженности одышки, степени физической активности и оценки влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациентами заполнены: валидизированная анкета CAT (COPD Assessment Test), созданная под руководством известного британского пульмонолога P.J. Jones в 2009 году [16] и модифицированная шкала Комитета медицинских исследований (mMRC). Каждым пациентом также подписано информированное согласие об участии. Исследование одобрено экспертизой Локального Этического комитета Амурской ГМА.

Для наглядной визуализации данных и проведения анализа использован интерфейс STATISTICA 10.0 (StatSoft). Формат представ-

ления количественных данных – медиана и стандартное отклонение с обязательным определением соответствия признака закону нормального распределения. Сравнение двух несвязанных групп произведено непараметрическим методом с применением критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости равен 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** В изучаемой когорте преобладали мужчины (93,3%), преимущественно зрелого возраста (64,3%), что согласуется с данными других исследователей [13]. Средний возраст составил  $57,2 \pm 1,1$  лет. При этом 24 больных входило в группу зрелого возраста 2 периода (36-60 лет). Анамнез курения выявлен у больных в 100% случаев. Из них активными курильщиками были 40 больных. Индекс курильщика, рассчитанный по стандартной формуле, равнялся  $33,7 \pm 2,5$  пачка/лет. Стаж курения составил  $23,5 \pm 1,4$  лет. Длительность ХОБЛ составила  $10,8 \pm 0,6$  лет. Сопутствующая патология в стадии ремиссии (хронический синусит, фарингит, гастрит, язвенная болезнь, дискинезия желчевыводящих протоков, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) выявлена у 36,8% больных. Чаще всего регистрировались артериальная гипертензия (18%).

Основным поводом для обращения к врачу были усиление одышки, кашля, увеличение выделения объема мокроты (72,3%), что соответствует критериям обострения ХОБЛ II типа (N. Anthonisen и соавт., 1987). Наряду с этим 54,2% больных предъявляли жалобы на слабость, 23,8% – на потливость и 38,6% – на нарушение сна. У 49,1% обострение было спровоцировано ОРВИ и возникало в осенне-зимний период, что совпадает с результатами многоцентровых рандомизированных длительных исследований [17].

Для оценки выраженности респираторных симптомов была применена следующая балльная градация: 0 – кашля нет, 1 – редкий, 2 – умеренный, 3 – частый; 0 – мокрота отсутствует, 1 – скудная непостоянная, 2 – скудная постоянная, 3 – в умеренном количестве (менее 50 мл), 4 – в большом количестве (более 50 мл.). Полученные данные представлены в таблице 1.

Объективное исследование дыхательной системы: по результатам сравнительной перкуссии грудной клетки - коробочный оттенок легочного звука выявлен у 5,6% пациентов; при аускультации легких чаще всего выслушивалось везикулярное дыхание с удлиненным выдохом (64,4%) и сухие рассеянные хрипы (37,7%). Средняя частота дыхания, в среднем, составила  $22 \pm 4,1$  в минуту, SpO<sub>2</sub> -  $96,8 \pm 1,3\%$ , частота сердечных сокращений  $75,3 \pm 2,7$  в минуту.

**Клинико-функциональные показатели у больных с фенотипом ХОБЛ  
без частых обострений (Me±SD)**

Table 1

**Clinical and functional indicators in patients with COPD phenotype  
without frequent exacerbations (Me±SD)**

Кашель, баллы	2,0±0,59	Тест САТ, балл	10,33±2,70
Мокрота, баллы	2,0±0,67	FEV1, % от должного	60,45±7,02
Шкала mMRC, баллы	1,31±0,56	FEV1/FVC, % от должного	60,15±7,53

Примечание: FEV1 – спирометрический показатель, характеризующий объем форсированного выдоха за первую секунду; FEV1/FVC - отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду и форсированной жизненной емкости легких.

Для оценки качества повседневной жизни пациентов нами был выбран надежный, короткий высокочувствительный вопросник САТ. Среднее количество баллов, набранных пациентов в ходе теста, составило 10,33±2,70 баллов, что соответствует умеренной степени снижения качества жизни. Стоит отметить, что не выявлено ни одного пациента, который набрал более 20 баллов. По данным шкалы mMRC в исследуемой группе преобладали пациенты с выраженностью одышки более 2 баллов (64,6 %).

Спирометрия является основным неинвазивным методом диагностики воздушных потоков и объемов, даже при отсутствии клинической информации [18]. У 91,1% лиц постбронходилатационное значение FEV1 соответствовало умеренной степени тяжести obstructивных нарушений вентиляционной функции легких, что составило 60,45±7,02% от должного.

Интерпретация рентгенологических методов диагностики выявила следующие изменения бронхолегочной системы: симптомы поражения бронхов (51,1%), признаки пневмосклероза (28,9%), эмфиземы (15,6%), усиления легочного рисунка и увеличения правого желудочка (4,4%).

Среди обследованных больных преобладали лица с бронхитическим типом ХОБЛ (53,3%).

Интересно отметить, что в клиническом и биохимическом анализах крови не у всех пациентов выявлены патологические изменения. Так, увеличение числа лейкоцитов выявлено в 19,3% случаев, лейкоцитоз со сдвигом нейтрофильной формулы влево у 11,1% больных, ускорение СОЭ отмечалось у каждого 4 больного, эритроцитоз - у каждого 8 человека. Наиболее чувствительными биомаркерами были СРБ и фибриноген, их повышение выявлено в 46,7% и 29,6% случаев, соответственно.

Корреляционный анализ между лабораторными показателями и клиническими симптомами выявил наличие отрицательной взаимосвязи между СРБ и ОФВ1 ( $r=-0,51$ ,  $p<0,001$ ) и положительной с ЧОГ ( $r=0,41$ ,  $p<0,01$ ).

Учитывая, что системное воспаление, является патогенетической основой развития ХОБЛ

[19] нами был оценено содержание некоторых воспалительных биомаркеров в крови. Установлено, что их концентрация существенно превышает уровни референсных значений. Так, уровень Ил-6 составил 22,34 [16,20-26,44] пг/мл, Ил-8 – 30,50 [25,7-34,75] пг/мл, ФНО- $\alpha$  – 11,73 [10,84-13,21] пг/мл. Изучаемые показатели оказались в пределах нормальных значений только у 6 (13,3%) человек.

Повышенный уровень данных медиаторов не только регулирует длительность и интенсивность нейтрофильного воспаления, но и может быть предиктором потери эластичности бронхов, повреждения эпителия, с потенциальным развитием эмфиземы легких [20].

Ретроспективно установлено, что за предыдущий год не было обострения заболевания только у 17 (37,7 %) больных. Из 28 пациентов с обострением ХОБЛ к врачу обратились только 11 (39,3%) больных в связи со значительным ухудшением самочувствия. При этом в первые три дня обострения проконсультировано врачом 7 человек (15,6%).

Анализ применяемой фармакотерапии показал, что 78% пациентам на амбулаторно-поликлиническом этапе было назначено лечение согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ (2021). При этом только 26% пациентов применяли длительно действующие бронхолитики на постоянной основе, что свидетельствует о низкой приверженности пациентов к лечению. Причиной самостоятельной отмены препаратов было улучшение состояния. Эти данные говорят о трудностях, с которыми может столкнуться врач при попытке достижения контроля ХОБЛ.

Плановые визиты к врачу рамках диспансерного наблюдения имели только 12 пациентов (26,7%), что свидетельствует о низкой приверженности пациентов с ХОБЛ с нечастыми обострениями к диспансерному наблюдению.

**Выводы.** Таким образом, полученные данные позволяют представить некоторые характерные черты современного пациента с ХОБЛ с нечастыми обострениями: мужской пол, зрелый возраст, табачная зависимость, бронхитический

тип, умеренные бронхобструктивные нарушения, сниженное качество жизни (CAT>10 баллов), низкая приверженность к лечению и диспансерному наблюдению. Важно отметить, что пациенты поздно обращаются за медицинской помощью при ухудшении самочувствия. Учет этих данных при ведении пациентов с ХОБЛ с нечастыми обострениями в реальной клинической практике в амбулаторно-поликлинических условиях является крайне важным в решении проблемы контроля заболевания.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. Белевского А.С. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) // Москва: Российское респираторное общество, 2015 – 92 с. [Belevskogo AS, ed. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2014 goda) [Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2014)]. Moskva: Rossijskoe respiratornoe obshchestvo [Moscow: Russian Respiratory Society]. 2015; 92 p. (In Russ.)].
2. Оперативные демографические показатели за январь - июнь 2020 года // Федеральная служба государственной статистики: [сайт]. - 2020. – URL: [https://rosstat.gov.ru/regional\\_statistics](https://rosstat.gov.ru/regional_statistics) [Operativnye demograficheskie pokazateli za yanvar' - iyun' 2020 goda [Operational demographic indicators for January - June 2020]. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki [Federal State Statistics Service]. 2020; [https://rosstat.gov.ru/regional\\_statistics](https://rosstat.gov.ru/regional_statistics) (In Russ.)].
3. Mannino DM, Clerisme-Beaty EM, Franceschina J, Ting N, Leidy NK. Exacerbation recovery patterns in newly diagnosed or maintenance treatment-naïve patients with COPD: secondary analyses of TICARI 1 trial data. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 1515-1525. DOI: 10.2147/COPD.S149669.
4. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzendorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. Respir Med. 2017; 128: 85-91. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.04.013. Epub 2017 Apr 24.
5. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. Thorax. 2012; 67 (3): 238-243. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200768.
6. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году // Пульмонология. – 2019. -№ 29 (2). – С.159–166. [Koncevaya AV, Mukaneeva DK, Balanova YuA, Hudyakov MB, Drapkina OM. Ekonomicheskiĭ ushcherb ot boleznej organov dyhaniya i hronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkih v Rossiĭskoi Federacii v 2016 godu [Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016]. Pul'monologiya [Pulmonologiya]. 2019; 29 (2): 159-166. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166.
7. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DMG, Varela MVL, Nishimura M, Roche N, Rodríguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report; GOLD Executive Summary. Arch Bronconeumol. 2017; 53 (7): 411-412. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.06.001.
8. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, Fabbri LM, Goldin JG, Jones PW, Macnee W, Make BJ, Rabe KF, Rennard SI, Sciurba FC, Silverman EK, Vestbo J, Washko GR, Wouters EF, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182 (5): 598-604. DOI: 10.1164/rccm.200912-1843CC.
9. Невзорова В.А., Авдеев С.Н., Кондрашова Н.М., и др. Дискуссионные вопросы терапии хронической обструктивной болезни легких (Материалы совета экспертов ДФО ОТ 13.06.2018 Г., Владивосток) // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2019. - Т. 75. - № 1. - С.5-12. [Nevzorova VA, Avdeev SN, Kondrashova NM, Shumatov VB, Kudelya LM, Sukhanova GI, Kinyaykin MF, Naumova IV, Kudryavtseva VA, Khizhnyak YuYu, Musatov IB. Diskussionnye voprosy terapii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (Materialy soveta ekspertov DFO 13/06/2018, Vladivostok) [Argumentative issues of chronic obstructive pulmonary disease (materials of panel of experts, Far Eastern Federal District from 13/06/2018, Vladivostok)]. Tihookeanskij medicinskij zhurnal [Pacific Medical Journal]. 2019; 1: 5-12. (In Russ.)].
10. Tudoric N, Koblizek V, Miravittles M, Valipour A, Milenkovic B, Barczyk A, Somfay A, Zykov K, Kostov K, Zbozinkova Z, Svoboda M, Sorli J,

- Krams A, Tkacova R. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe (POPE) Cohort Eur Respir J. 2017; 49 (4): 1602518. DOI: 10.1183/13993003.02518-2016.
11. Колосов В.П., Павленко В.И. Прогнозирование частоты обострения хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2012. - № 45. - С.35-37. [Kolosov VP, Pavlenko VI. Prognozirovanie chastoty obostreniya hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih, sochetannoj s ishemicheskoy boleznyu serdca [Prognostication of the frequency of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation combined with the ischemic heart disease]. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2012; 45: 35-37. (In Russ.)].
  12. Calle Rubio M, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12: 2373-2383. DOI: 10.2147/COPD.S137872.
  13. Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., и др. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в российской федерации: Данные исследования POPE-STUDY // Пульмонология. - 2020. - Т. 30., № 1. - С.42-52. [Zykov KA, Ovcharenko SI, Avdeev SN, Zhestkov AV, Il'kovich MM, Nevzorova VA, Farkhutdinov UR, Khamitov RF, Rvacheva AV, Chuchalin AG. Fenotipicheskie harakteristiki pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih, imeyushchih stazh kureniya, v rossijskoy federacii: Dannye issledovaniya POPE-STUDY [Phenotypic characteristics of COPD patients with a smoking history in POPE-study in the Russian Federation]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2020; 30 (1): 42-52. (In Russ.)].
  14. Овчаренко С.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Пульмонология. - 2011. - № 6 – С.69-72. [Ovcharenko SI. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkih: real'naya situaciya v Rossii i puti ee preodoleniya [Chronic obstructive pulmonary disease: actual situation in Russia and ways to solve the problem]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2011; 6: 69-72. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-69-72.
  15. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З. Р., и др. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации // Москва: Российское Респираторное общество, 2018. - 76 с. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR, et al. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkih. Federal'nye klinicheskie rekomendacii [Chronic obstructive pulmonary disease. Federal clinical guidelines]. Moskva: Rossijskoe Respiratornoe obshchestvo [Moscow: Russian Respiratory Society]. 2018; 76 p. (In Russ.)].
  16. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment. Eur Respir J. 2009; 34 (3): 648-654.
  17. Donaldson GC, Wedzicha JA. The causes and consequences of seasonal variation in COPD exacerbations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9: 1101–1110.
  18. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии // Москва: Российское Респираторное общество, 2019. - 36 с. Режим доступа: URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Rossijskoe Respiratornoe obshchestvo [Russian Respiratory Society]. Metodicheskie rekomendacii po ispol'zovaniyu metoda spirometrii [Methodical guidelines for the use of the spirometry method]. Moskva [Moscow]. 2019; 36 p. (In Russ.)].
  19. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилов Б.А., и др. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких // Медицинская иммунология. – 2019. - Т. 21, № 1. – С.89-98. [Trushina EYu, Kostina EM, Molotilov BA, Tipikin VA, Baranova NI. Rol' citokinov IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 v immunopatogeneze hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. Meditsinskaya Immunologiya [Medical Immunology]. 2019; 21 (1): 89-98. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-89-98
  20. Eapen MS, Myers S, Walters EH, Sohal SS. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a true paradox. Expert Rev Respir Med. 2017; 11 (10): 827-839. DOI: 10.1080/17476348.2017.1360769.

## ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, СВЕРХЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ГЛИАЛЬНЫЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР, НА СОСТОЯНИЕ МИКРОГЛИИ И АСТРОЦИТОВ У ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

**ПЕТУХОВА ЕЛЕНА ОЛЕГОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-9100-815X; научный сотрудник Института нейронаук ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, телефон: +7-843-292-72-99, e-mail: petukhovaeo@mail.ru

**МУХАМЕДШИНА ЯНА ОЛЕГОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-9435-340X; канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, ведущий научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18, телефон: +7-843-292-76-19, e-mail: yana.k-z-n@mail.ru

**ТИМОФЕЕВА АННА ВИКТОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3393-6775; лаборант-исследователь Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18, телефон: +7-843-292-76-19, anua\_tima@mail.ru

**РИЗВАНОВ АЛЬБЕРТ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-9427-5739; доктор биол. наук, главный научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18, телефон: +7-843-293-43-07, e-mail: rizvanov@gmail.com

**МУХАМЕДЬЯРОВ МАРАТ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0397-9002; доктор мед. наук, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-843-292-72-99, e-mail: marat.muhamedyarov@kazangmu.ru

**Реферат. Введение.** Болезнь Альцгеймера - нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением когнитивных функций. Болезнь Альцгеймера является самой распространенной формой деменции и одной из основных причин инвалидности пожилых людей. Нейровоспаление является важным фактором патогенеза болезни Альцгеймера. Нейровоспалительная реакция, наблюдаемая при болезни Альцгеймера, в первую очередь вызвана резидентными иммунными клетками центральной нервной системы, в том числе микроглией и астроцитами. **Цель исследования.** Целью данной работы стало изучение влияния трансплантации мононуклеарных клеток пуповинной крови человека, сверхэкспрессирующих глиальный нейротрофический фактор - GDNF, на состояние микроглии и астроцитов у APP/PS1 трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера. **Материалы и методы.** Ксенотрансплантация генно-клеточных конструкций экспериментальным животным осуществлялась ретроорбитально, однократно в количестве 2 млн. клеток. Иммунофлуоресцентное исследование криостатных срезов головного мозга осуществляли путем применения антител к ионизированной кальций-связывающей адапторной молекуле 1 (маркер микроглии и макрофагов) и антител к глиальному фибриллярному белку (маркер астроцитов) и последующей визуализации на конфокальном сканирующем микроскопе LSM 510-Meta (Carl Zeiss). **Результаты и их обсуждение.** Было выявлено, что трансплантация мононуклеарных клеток пуповинной крови, сверхэкспрессирующих GDNF, снижала выраженность микроглиоза в теменной коре и зубчатой извилине гиппокампа, а также снижала выраженность астроглиоза в СА3 зоне гиппокампа головного мозга APP/PS1 мышей. Трансплантация мононуклеарных клеток пуповинной крови, сверхэкспрессирующих усиленный зеленый флуоресцентный белок (EGFP), только снижала выраженность микроглиоза в теменной коре APP/PS1 мышей. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале трансплантации мононуклеарных клеток пуповинной крови, сверхэкспрессирующих GDNF, при альцгеймеровской нейропатологии.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, нейровоспаление, микроглия, астроциты, генно-клеточная терапия.

**Для ссылки:** Влияние трансплантации мононуклеарных клеток пуповинной крови человека, сверхэкспрессирующих глиальный нейротрофический фактор, на состояние микроглии и астроцитов у трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера / Е.О. Петухова, Я.О. Мухамедшина, А.В. Тимофеева, [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.68–75. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).68-75.

## EFFECT OF TRANSPLANTATION OF HUMAN UMBILICAL CORD BLOOD MONONUCLEAR CELLS OVEREXPRESSING GLIAL NEUROTROPHIC FACTOR ON THE STATE OF MICROGLIA AND ASTROCYTES IN TRANSGENIC MICE WITH ALZHEIMER'S DISEASE MODEL

**PETUKHOVA ELENA O.**, ORCID ID: 0000-0002-9100-815X; Researcher, Institute of Neuroscience, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia, tel: +7-843-292-72-99, e-mail: petukhovaeo@mail.ru

**MUKHAMEDSHINA YANA O.**, ORCID ID: 0000-0002-9435-340X; C. Med. Sci., Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, 49 Butlerova Str., Leading Researcher of Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya Str., Kazan, 420008, Russia, tel: +7-843-292-76-19, e-mail: yana.k-z-n@mail.ru

**TIMOFEEVA ANNA V.**, ORCID ID: 0000-0002-3393-6775; laboratory assistant-researcher of Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Kremlevskaya str. 18, 420008, Russia, tel: +7-843-292-76-19, anua\_tima@mail.ru

**RIZVANOV ALBERT A.**, ORCID ID: 0000-0002-9427-5739; Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher of Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Kremlevskaya str. 18, 420008, Russia, tel: +7-843-293-43-07, e-mail: rizvanov@gmail.com

**MUKHAMEDYAROV MARAT A.**, ORCID ID: 0000-0002-0397-9002; Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology, Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia, tel: +7-843-292-72-99, e-mail: marat.muhamedyarov@kazangmu.ru

**Abstract. Introduction.** Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by a progressive decline in cognitive functions. Alzheimer's disease is the most common form of dementia and one of the main causes of disability in older people. Neuroinflammation is an important factor in the pathogenesis of Alzheimer's disease. The neuroinflammatory reaction observed in Alzheimer's disease is primarily caused by resident immune cells of the central nervous system, including microglia and astrocytes. **Aim.** The aim of this work was to study the effect of transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells (UCBMC) overexpressing glial neurotrophic factor (GDNF) on the state of microglia and astrocytes in APP/PS1 transgenic mice with Alzheimer's disease model. **Material and methods.** Xenotransplantation of gene-cell structures to experimental animals was carried out retroorbitally, once in the amount of 2 million cells. Immunofluorescence examination of cryostatic sections of the brain was carried out by applying antibodies to ionized calcium-binding adaptive molecule 1 (Iba1, marker of microglia and macrophages) and antibodies to glial fibrillar acid protein (GFAP, marker of astrocytes) and subsequent imaging on a confocal scanning microscope LSM 510-Meta (Carl Zeiss). **Results and discussion.** It was found that transplantation of UCBMC overexpressing GDNF reduced the severity of microgliosis in the parietal cortex and dentate gyrus of the hippocampus, and also reduced the severity of astrogliosis in the CA3 zone of the hippocampus of the brain of APP/PS1 mice. Transplantation of UCBMC overexpressing enhanced green fluorescent protein (EGFP) only reduced the severity of microgliosis in the parietal cortex of APP/PS1 mice. **Conclusion.** The data obtained indicate a high therapeutic potential of transplantation of UCBMC overexpressing GDNF in Alzheimer's neuropathology.

**Keywords:** Alzheimer's disease, neuroinflammation, microglia, astrocytes, gene-cell therapy.

**For reference:** Petukhova EO, Mukhamedshina YO, Timofeeva AV, Rizvanov AA, Mukhamedyarov MA. The effect of transplantation of human umbilical cord blood mononuclear cells overexpressing glial neurotrophic factor on the state of microglia and astrocytes in transgenic mice with Alzheimer's disease model. // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.68–75. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).68-75.

**В**ведение. Болезнь Альцгеймера (БА) - нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением когнитивных функций. БА является самой распространенной формой деменции и одной из основных причин инвалидности пожилых людей [1]. Нейровоспаление является важным фактором патогенеза БА. Воспалительная реакция, наблюдаемая при БА, в первую очередь вызвана резидентными иммунными клетками ЦНС, а именно микроглией, периваскулярными миелиноидными клетками и астроцитами, и в целом отражает реакцию тканей на патологические события, возникающие при болезни [2].

Согласно бета-амилоидной теории патогенеза БА, активация иммунной системы следует за отложением бета-амилоида. Но не исключается, что иммунные реакции могут иметь ключевую роль в иницировании болезни Альцгеймера независимо от бета-амилоида. В частности, было показано, что системный иммунный вызов вирусной имитацией полирибоинозиновой-полирибозитидиловой кислотой «спорадически» приводил к развитию БА-подобной нейропатологии, включающей амилоидные бляшки, агрегацию тау-белка, активацию микроглии и реактивный глиоз у мышей дикого

типа, что позволяет предположить, что иммунные события могут предшествовать патологии, подобной БА, и достаточны для ее возникновения [3]. Нейровоспалительные реакции могут быть вызваны как внутренними факторами центральной нервной системы (ЦНС), так и системными влияниями. Системное воспаление может быть результатом хронических заболеваний, таких как псориаз, который связан с повышенным риском развития деменции, включая БА [4], или сахарный диабет 2 типа, при котором описаны воспаление в ЦНС и активация микроглии [5]. Внутренние нейровоспалительные состояния ЦНС (например, черепно-мозговая травма [6]) также способствуют развитию БА. Активация иммунной системы при БА может поддерживать повышенные уровни бета-амилоида, обостряя патологию и формируя порочный патофизиологический цикл [2]. Нейровоспаление при БА опосредовано дисфункцией миелиноидных клеток (преимущественно микроглии) и астроцитов. Нарушение функции глияльных клеток поддерживает и ускоряет течение болезни. Многочисленные исследования указывают на перспективность модуляции иммунной реакции в качестве мишени для разработки терапевтических стратегий против БА [2].

Известно, что системное введение мононуклеарных клеток пуповинной крови (МКПК) человека в моделях БА на мышах способно модулировать иммунные реакции и таким образом влиять на ход развития нейродегенеративных процессов. На двух трансгенных линиях мышей с генетическими моделями БА (APP/PS1 и Tg2576) показаны следующие эффекты периферической трансплантации МКПК: снижение воспаления и микроглиоза, снижение отложений бета-амилоида в сосудах и матриксе мозга, улучшение памяти [7,8,9]. Известно, что глиальный нейротрофический фактор (GDNF), выделяемый астроцитами, является мощным блокатором активации микроглии, что говорит о его иммуномодулирующей роли в пределах ЦНС [10].

**Цель исследования.** Целью данной работы стало изучение влияния трансплантации мононуклеарных клеток пуповинной крови человека, сверхэкспрессирующих GDNF, на состояние микроглии и астроцитов у APP/PS1 трансгенных мышей с моделью БА.

**Материал и методы.** Создание генно-клеточных конструкций. Заготовку пуповинной крови человека проводили после получения информированного согласия у беременной и дородового скрининга на наличие противопоказаний к донорству пуповинных клеток. Кровь собирали в пластиковые контейнеры CPDA-1 250 GG (Terumo). Мононуклеарную фракцию выделяли путем центрифугирования в градиенте плотности фиколла. МКПК ресуспензировали в среде DMEM с добавлением сыворотки крови плодов коровы (10%), L-глутамин (2 мМ) и смеси антибиотиков (пенициллин и стрептомицин - 1%) и трансдуцировали рекомбинантными аденовирусами, экспрессирующими ген усиленного зеленого флуоресцентного белка (EGFP) или GDNF (10 бляшко-образующих единиц на клетку). После этого клетки культивировали 14-16 часов во влажной атмосфере при 37 °С с поддержанием 5% уровня CO<sub>2</sub>. Перед трансплантацией МКПК осаждали центрифугированием и разводили в стерильном физиологическом растворе до концентрации 2x10<sup>6</sup> клеток/100 мкл.

**Объект исследования.** Мыши с генетической моделью болезни Альцгеймера, экспрессирующие мутантные человеческие гены белка предшественника амилоида и пресенилина 1 (APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>ΔE9</sup> или APP/PS1 мыши) были закуплены в Jackson Laboratory (США) и содержатся в питомнике лабораторных животных «Пушино» (Московская область). К началу эксперимента мышей доставили в КГМУ. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и температуре окружающего воздуха 22±2°С, с постоянным доступом к комбинированному корму и воде. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (выписка из протокола заседания №10 от 20 декабря 2016

года). Были сформированы следующие экспериментальные группы: 1) «WT» - мыши дикого типа (n=4); 2) «Alz» - APP/PS1 мыши (n=4); 3) «Alz-EGFP» - APP/PS1 мыши после трансплантации МКПК, экспрессирующих репортерный белок EGFP (n=4); 4) «Alz-GDNF» - APP/PS1 мыши после трансплантации МКПК, экспрессирующих GDNF (n=4). Ксенотрансплантация генно-клеточных конструкций экспериментальным животным осуществлялась однократно в количестве 2 млн. клеток в 100 мкл физиологического раствора путем инъекции в ретроорбитальный венозный синус. В работе использовались мыши обоего пола в возрасте 12 месяцев.

**Иммунофлуоресцентное окрашивание криостатных срезов.** На 9-ый день после трансплантации генно-клеточных конструкций мышей усыпляли и извлекали головной мозг. Изготавливали фронтальные срезы головного мозга на уровне от -1.5 до -2.5 мм от брегмы с применением микротомы-криостата HM560 Cryo-Star (Carl Zeiss). Перед окрашиванием криостатные срезы промывали в 0.1% растворе Triton-X100 на фосфатно-солевом буфере (PBST) и инкубировали в 5% растворе ослиной сыворотки на PBST в течение 45 минут при комнатной температуре. В первичных антителах срезы инкубировали в течение 2 суток при 4°С, во вторичных – 2 часа при комнатной температуре в темноте. Для визуализации ядер срезы окрашивали в растворе DAPI (10 мкг/мл в фосфатно-солевом буфере). Миелоидные клетки метили антителами к ионизированной кальций-связывающей адапторной молекуле 1 (Iba1, ionized calcium binding adaptor molecule 1), астроциты – антителами к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP, glial fibrillary acidic protein). Iba1 - специфичный для макрофагов и микроглии кальций-связывающий белок. При наличии в мозге воспалительных процессов Iba1-позитивные клетки увеличиваются в количестве, а их активированные формы отличаются повышенной экспрессией Iba1. GFAP является промежуточным филаментом типа III, применяется в качестве маркера астроцитов в головном мозге [Messing et al., 2020]. В норме не во всех астроцитах GFAP экспрессируется в детектируемых методами иммуногистохимии количествах. Активированные астроциты увеличивают экспрессию GFAP, что позволяет использовать этот белок в качестве маркера воспалительных процессов в мозге. Применяли следующие первичные и вторичные антитела: rabbit anti-Iba1 (1:200, Abcam), rabbit anti-GFAP (1:200, Abcam), Alexa 647 anti-rabbit (1:200), Alexa 488 anti-rabbit (1:200). Окрашенные срезы заключали в среду Shandon Immu-Mount, визуализировали при помощи конфокального сканирующего микроскопа LSM 510-Meta (Carl Zeiss). Исследовали зубчатую извилину, CA1, CA3 зоны гиппокампа, теменную кору больших полушарий головного мозга. Экспрессию GFAP, а также количество GFAP-позитивных

клеток оценивали только в теменной коре, в CA1 и CA3 зонах гиппокампа (GFAP экспрессируется в субгранулярной зоне гиппокампа недифференцированными клетками, в связи с этим зубчатая извилина была исключена из анализа). Оценивали среднюю плотность свечения при помощи программы ImagePro. Значение плотности выражали в условных единицах (шкала от 0 до 255 для 8-битных изображений, где 0 – черный, а 255 – белый). Провели подсчет клеток глии, ядра которых находились в проекции среза, на площади 228.6 x 228.6 мкм. Количество клеток в группе мышей дикого типа приняли за 100%. Результаты, полученные в остальных группах, нормализовали относительно контроля. Результаты морфометрии обрабатывали с использованием дисперсионного анализа ANOVA с поправкой Бонферрони или U-критерия Манна-Уитни, отличия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

### Результаты и их обсуждение

#### Влияние трансплантации генно-клеточных конструкций на иммуноэкспрессию Iba1.

У Alz мышей по сравнению с WT мышами количество Iba1-позитивных клеток было достоверно увеличено в теменной коре и зубчатой из-

вилине гиппокампа и составило  $261.5 \pm 31.1\%$  и  $250.8 \pm 22.7\%$  от значений, полученных у WT мышей, соответственно (Рис. 1А-Б, Рис. 2). Средняя плотность свечения у Alz мышей была повышена и составила  $189.4 \pm 10.5\%$ ,  $122.2 \pm 7.3\%$ ,  $132.1 \pm 8.2\%$  и  $148.4 \pm 15.3\%$  в теменной коре, зубчатой извилке, CA1 и CA3 зонах гиппокампа, соответственно, относительно показателей WT мышей (Рис. 1Д-З, Рис. 2). Таким образом, у мышей с моделью БА в теменной коре и зубчатой извилке гиппокампа было увеличено как количество миелоидных клеток, так и экспрессия Iba1. В CA1 и CA3 зонах гиппокампа, очевидно, воспалительная реакция со стороны миелоидных клеток проявилась в большей степени увеличением количества их активированных форм, нежели общего числа. У Alz-EGFP мышей не наблюдалось достоверных изменений количества Iba1-позитивных клеток в сравнении с Alz мышами в исследованных областях мозга (Рис. 1А-Г, Рис. 2). Средняя плотность свечения Iba1 в гиппокампе достоверно не отличалась от таковой у Alz мышей (Рис. 1Е-З, Рис. 2), однако в теменной коре была достоверно снижена в сравнении с Alz мышами (Рис. 1Д, Рис. 2). Эти данные предполагают

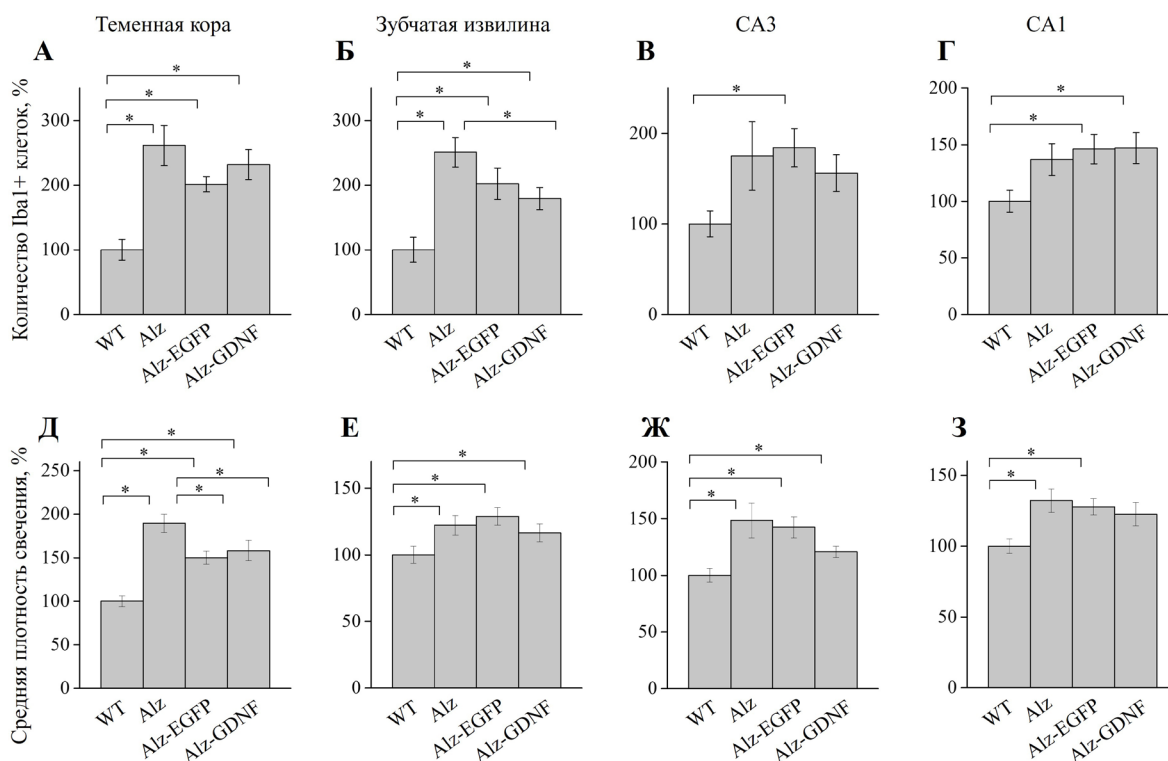


Рисунок 1. Показатели иммуноэкспрессии Iba1 в срезах мозга

На рисунке представлены количество Iba1-позитивных (Iba1+) клеток и средняя плотность свечения Iba1 в теменной коре (А, Д), зубчатой извилке (Б, Е), CA3 (В, Ж) и CA1 (Г, З) зонах гиппокампа экспериментальных групп мышей WT, Alz, Alz-EGFP, Alz-GDNF. \*Статистически значимое отличие по U-критерию Манна-Уитни,  $p < 0.05$ .

Figure 1. Parameters of Iba1 immunorexpression in brain slices

The figure shows the number of Iba1-positive (Iba1+) cells and the average density of Iba1 fluorescence in the parietal cortex (A, E), dentate gyrus (B, F), CA3 (C, G) and CA1 (D, H) areas of the hippocampus in the following experimental groups of mice: WT, Alz, Alz-EGFP, Alz-GDNF. \*Significant difference according to the Mann-Whitney U-test,  $p < 0.05$ .



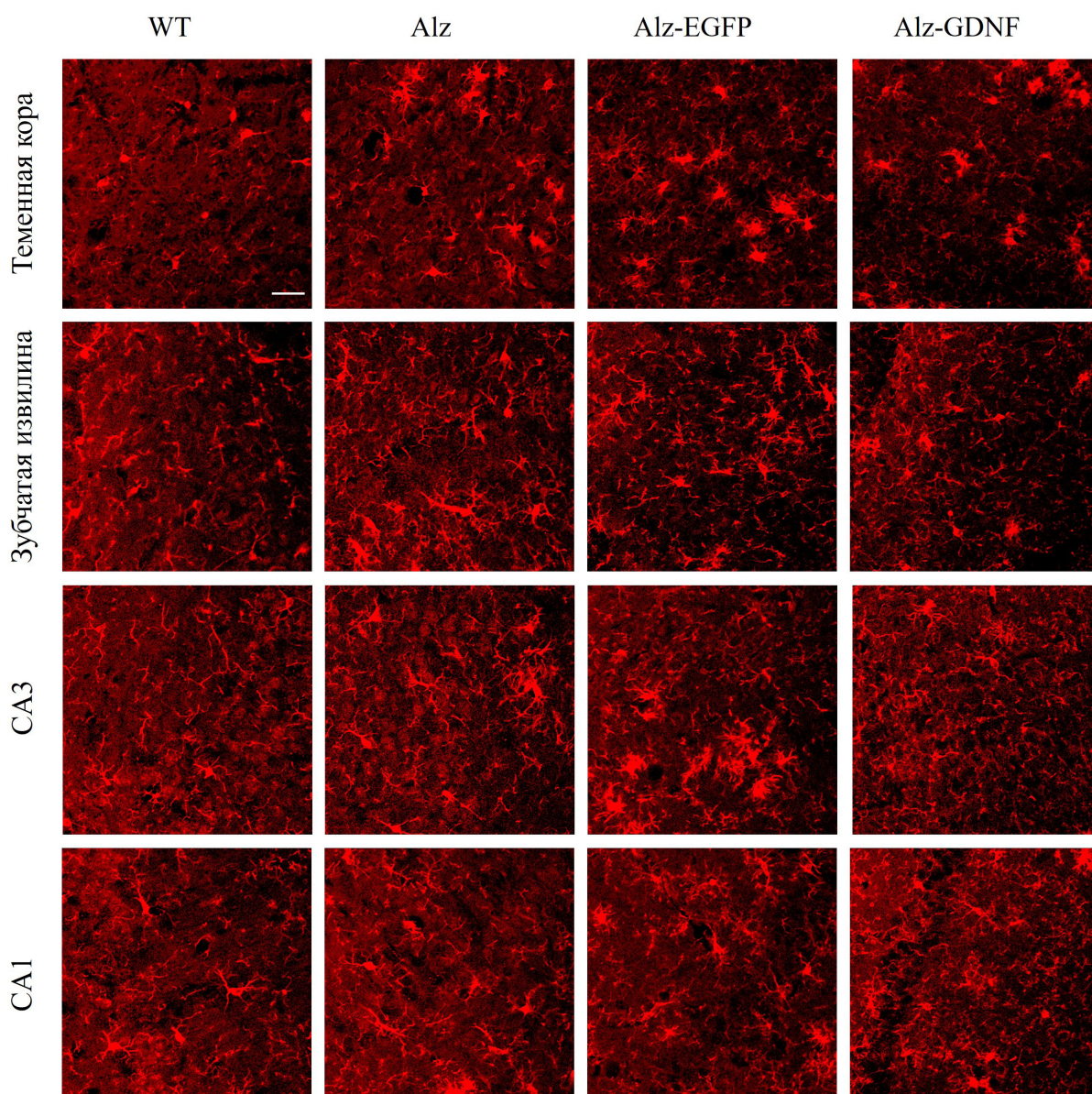


Рисунок 2. Иммуноэкспрессия Iba1 в срезах мозга

На рисунке представлены микрофотографии иммунофлуоресценции Iba1 в срезах теменной коры, зубчатой извилины, CA3, CA1 зон гиппокампа экспериментальных групп мышей WT, Alz, Alz-EGFP, Alz-GDNF. Масштабная линейка: 30 мкм.

Figure 2. Iba1 immunofluorescence in brain slices

The figure shows microphotographs of Iba1 immunofluorescence in sections of the parietal cortex, dentate gyrus, CA3, CA1 areas of the hippocampus in the following experimental groups of mice: WT, Alz, Alz-EGFP, Alz-GDNF. Scale bar: 30 mkm.

снижение активации микроглии в теменной коре. У Alz-GDNF мышей наблюдалось достоверное снижение количества Iba1-позитивных клеток в зубчатой извилине в сравнении с данным показателем у Alz мышей (Рис. 1Б, Рис.2). Средняя плотность свечения Iba1 у Alz-GDNF мышей была достоверно снижена в теменной коре в сравнении с Alz мышами (Рис. 1Д, Рис.2).

Таким образом, трансплантация МКПК, сверхэкспрессирующих GDNF, снижала выраженность микроглиоза в теменной коре и зубчатой извилине гиппокампа головного мозга APP/PS1 мышей. Трансплантация МКПК, сверхэкспрессирующих EGFP, снижала выраженность микроглиоза только в теменной коре APP/PS1 мышей.

### **Влияние трансплантации генно-клеточных конструкций на иммуноэкспрессию GFAP.**

У Alz мышей количество GFAP-позитивных клеток и средняя плотность свечения GFAP было достоверно выше в теменной коре ( $380 \pm 50.7\%$  и  $245.8 \pm 43.5\%$ , соответственно, от значений у WT мышей) и CA3 зоне гиппокампа ( $184.7 \pm 10.2\%$  и  $183.6 \pm 30.7\%$ , соответственно, от значений у WT мышей) в сравнении с показателями у WT мышей (Рис. 3, 4). У Alz-EGFP мышей не было выявлено достоверных изменений количества GFAP-позитивных клеток и средней плотности свечения GFAP в теменной коре и CA3 зоне гиппокампа в сравнении с Alz мышами. В CA1

зоне гиппокампа у Alz-EGFP мышей количество GFAP-позитивных клеток и средняя плотность свечения GFAP были достоверно ниже в сравнении с Alz мышами ( $102.4 \pm 4.2\%$  и  $95.3 \pm 9.6\%$ , соответственно, от значений WT мышей) (Рис. 3, 4). У Alz-GDNF мышей было выявлено достоверное снижение количества GFAP-позитивных клеток в теменной коре ( $124.4 \pm 13.2\%$  от значений WT мышей) в сравнении с Alz мышами; других отличий в показателях иммуноэкспрессии GFAP у Alz-GDNF мышей в сравнении с Alz мышами не было выявлено (Рис. 3,4).

Таким образом, трансплантация МКПК, сверхэкспрессирующих GDNF, снижала выраженность астроглиоза в CA3 зоне гиппокампа

трансгенных мышей с моделью БА. Трансплантация МКПК, сверхэкспрессирующих EGFP, снижала иммуноэкспрессию GFAP в CA1 зоне гиппокампа трансгенных мышей с моделью БА (необходимо отметить, что в данной области головного мозга у APP/PS1 мышей нами не было выявлено достоверных признаков астроглиоза).

**Выводы.** Нами было выявлено, что трансплантация генно-клеточных конструкций, на основе МКПК, сверхэкспрессирующих EGFP или GDNF, может модулировать процессы активации микроглии и астроцитов в головном мозге APP/PS1 мышей. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что трансплантация МКПК, сверхэкспрессирующих GDNF,

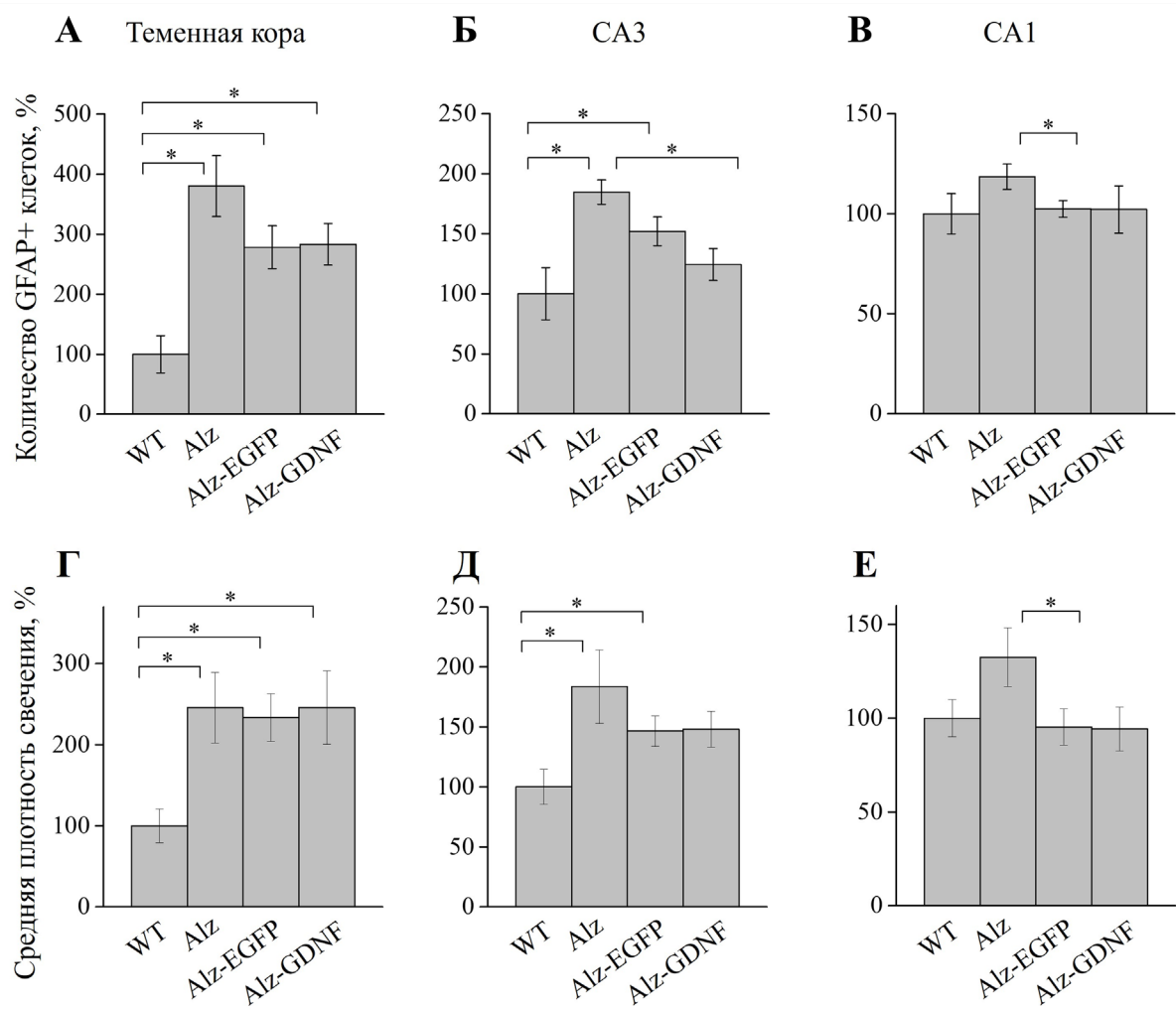


Рисунок 3. Показатели иммуноэкспрессии GFAP в срезах мозга.

На рисунке представлены количество GFAP-позитивных (GFAP+) клеток и средняя плотность свечения GFAP в теменной коре (А,Г), СА3 (Б, Д) и СА1 (В, Е) зонах гиппокампа экспериментальных групп мышей WT, Alz, Alz-EGFP, Alz-GDNF. \*Статистически значимое отличие по U-критерию Манна-Уитни,  $p < 0.05$ .

Figure 3. Parameters of GFAP immunorexpression in brain slices.

The figure shows the number of GFAP-positive (GFAP+) cells and the average density of GFAP fluorescence in the parietal cortex (A, D), CA3 (B, E) and CA1 (C, F) areas of the hippocampus in the following experimental groups of mice: WT, Alz, Alz-EGFP, Alz-GDNF.

\*Significant difference according to the Mann-Whitney U-test,  $p < 0.05$ .

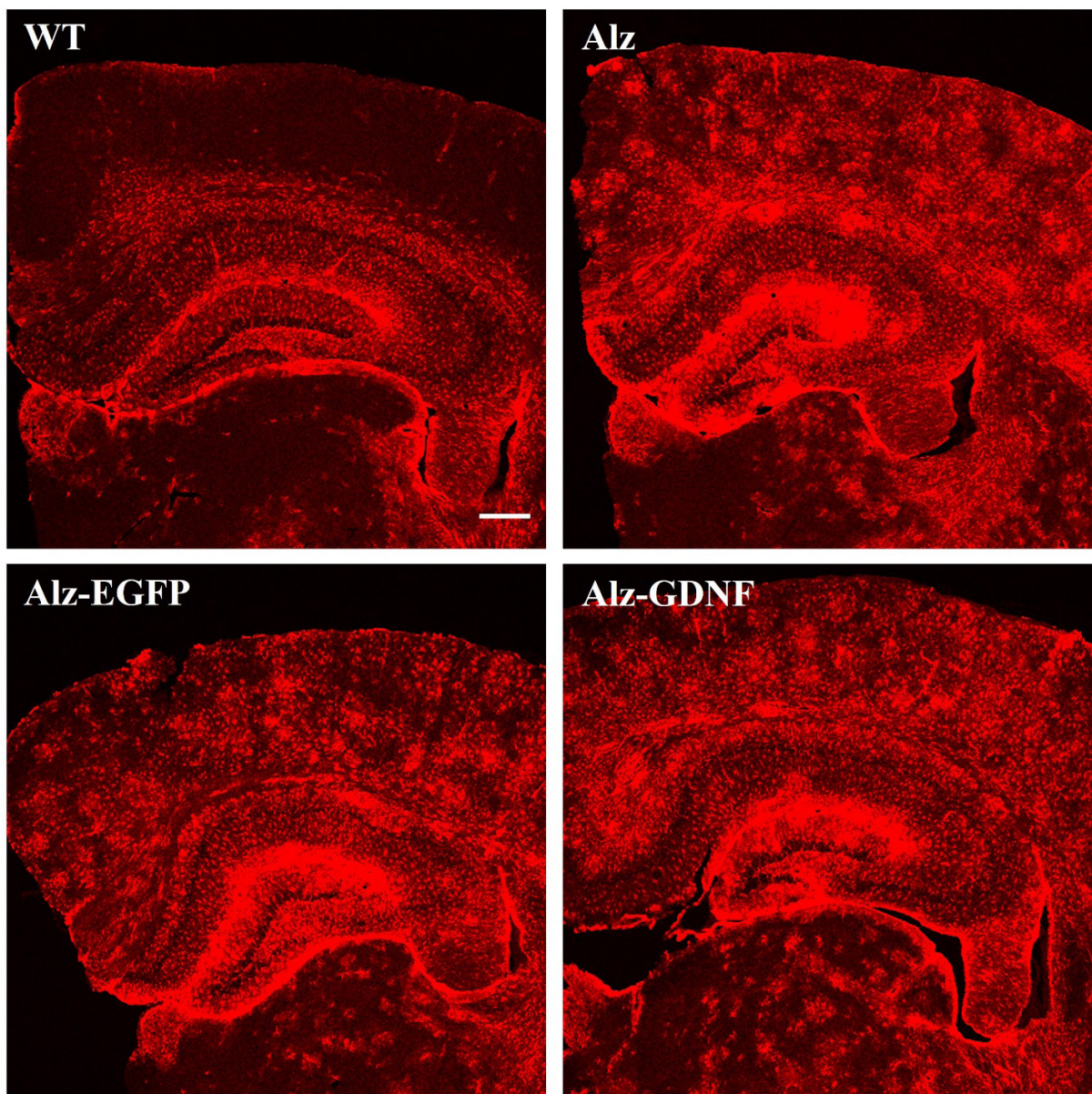


Рисунок 4. Иммуноэкспрессия GFAP в срезах мозга

На рисунке представлены микрофотографии иммунофлуоресценции GFAP в срезах теменной коры и гиппокампа экспериментальных групп мышей WT, Alz, Alz-EGFP, Alz-GDNF. Масштабная линейка: 300 мкм.

Figure 4. GFAP immunoeexpression in brain slices

The figure shows microphotographs of GFAP immunofluorescence in sections of the parietal cortex, dentate gyrus, CA3, CA1 areas of the hippocampus in the following experimental groups of mice: WT, Alz, Alz-EGFP, Alz-GDNF. Scale bar: 300 mkm.

более эффективно подавляет выраженность микроглиоза и астроглиоза в головном мозге APP/PS1 мышей в сравнении с трансплантацией МКПК, сверхэкспрессирующих EGFP. В частности, у Alz-GDNF мышей было выявлено снижение выраженности микроглиоза в теменной коре и зубчатой извилине гиппокампа, а также снижение выраженности астроглиоза в CA3 зоне гиппокампа в сравнении с Alz мышами. У Alz-EGFP мышей было выявлено только снижение выраженности микроглиоза в теменной коре гиппокампа в сравнении с Alz мышами. Мы установили, что трансплантация мононуклеарных клеток

пуловинной крови человека, сверхэкспрессирующих глиальный нейротрофический фактор, снижает выраженность микроглиоза и астроглиоза в головном мозге трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера. Полученные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале данной генно-клеточной конструкции при альцгеймеровской нейропатологии.

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

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования, а также в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований и Академии наук Республики Татарстан (проект №18-415-160016).

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol.* 2003; 60 (8): 1119-1122. DOI: 10.1001/archneur.60.8.1119.
2. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2015; 16 (6): 358-372. DOI: 10.1038/nrn3880.
3. Krstic D, Madhusudan A, Doehner J, Vogel P, Notter T, Imhof C, Manalastas A, Hilfiker M, Pfister S, Schwerdel C, Riether C, Meyer U, Knuesel I. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J Neuroinflammation.* 2012; 9: 151. DOI: 10.1186/1742-2094-9-151.
4. Gisondi P, Sala F, Alessandrini F, Avesani V, Zoccatelli G, Beltamello A, Moretto G, Gambina G, Girolomoni G. Mild cognitive impairment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Dermatology.* 2014; 228 (1): 78-85. DOI: 10.1159/000357220.
5. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2012; 122 (1): 153-162. DOI: 10.1172/JCI59660.
6. Mayeux R, Ottman R, Tang MX, Noboa-Bauza L, Marder K, Gurland B, Stern Y. Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives. *Ann Neurol.* 1993; 33 (5): 494-501. DOI: 10.1002/ana.410330513.
7. Darlington D, Deng J, Giunta B, Hou H, Sanberg CD, Kuzmin-Nichols N, Zhou HD, Mori T, Erhart J, Sanberg PR, Tan J. Multiple low-dose infusions of human umbilical cord blood cells improve cognitive impairments and reduce amyloid-beta-associated neuropathology in Alzheimer mice. *Stem Cells Dev.* 2013; 22 (3): 412-421. DOI: 10.1089/scd.2012.0345.
8. Nikolic WV, Hou H, Town T, Zhu Y, Giunta B, Sanberg CD, Zeng J, Luo D, Erhart J, Mori T, Sanberg PR, Tan J. Peripherally administered human umbilical cord blood cells reduce parenchymal and vascular beta-amyloid deposits in Alzheimer mice. *Stem Cells Dev.* 2008; 17 (3): 423-439. DOI: 10.1089/scd.2008.0018.
9. Петухова Е.О., Мухамедшина Я.О., Ризванов А.А., и др. Трансплантация мононуклеарных клеток пуповинной крови человека улучшает пространственную память у APP/PS1 трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера // Гены и клетки. – 2014. – Вып. 9, № 3. – С.40-45. [Petuhova EO, Mukhamedshina YO, Rizvanov AA, Mukhitov AR, Zefirov AL, Islamov RR, Mukhamedyarov MA. Transplantaciya mononuklearnih kletok pupovinoj krovi cheloveka uluchshaet prostranstvennyu pamyat' u APP/PS1 transgennyh myshej s model'yu bolezni Al'cgejmery [Transplantation of mononuclear cells of human umbilical cord blood improves spatial memory in APP/PS1 transgenic mice with Alzheimer's disease model]. *Geny i kletki* [Genes and Cells]. 2014; 9 (3): 40-45. (In Russ.)].
10. Rocha SM, Cristovao AC, Campos FL, Fonseca CP, Baltazar G. Astrocyte-derived GDNF is a potent inhibitor of microglial activation. *Neurobiol Dis.* 2012; 47 (3): 407-415. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.04.014.

## ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ТАБАКОКУРЕНИЯ СРЕДИ РОССИЙСКИХ ПОДРОСТКОВ ЗА 20 ЛЕТ XXI ВЕКА

**СКВОРЦОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2723-4029; докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела общественного здоровья и демографии ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11, тел.: 8-916- 965-77-23, e-mail: scvortsova@mednet.ru

**ЛУШКИНА НИНА ПЕТРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-4861-2773; канд. экон. наук, ведущий научный сотрудник отдела общественного здоровья и демографии ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

**Реферат. Введение.** Проблема табакокурения среди населения до настоящего времени остается актуальной во всем мире. Поскольку большинство курильщиков (около 90%) приобретают эту привычку до достижения 18-летнего возраста, Всемирная Организация Здравоохранения считает, что необходимо уделять особое внимание защите подрастающего поколения от приобщения к курению и от вредного воздействия табака. Для этого необходимо проводить исследования по изучению поведения детей школьного возраста. **Цель исследования** - выявление основных тенденций табакокурения среди городских подростков-школьников в России за период с 1999-2000, 2010-2011 года, и по 2019-2020 годы. **Материалы и методы.** Выборочная совокупность подростков в каждом субъекте Российской Федерации формировалась путем многоступенчатого отбора с чередованием типологического, случайного и сплошного обследования. В 1999-2000 годах было опрошено 12912 городских подростка, из них 5939 мальчиков и 6973 девочек, в 2010-2011 годах - 15323, из них 6961 мальчиков и 8362 девочек, в 2019-2020 годах - 14084 подростка, из которых 6535 мальчиков и 7549 девочек. Статистическая разработка материалов проводилась с помощью компьютерной программы «Факторы риска». Для расчета статистической значимости различий показателей использовался критерий Пирсона  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . **Результаты и их обсуждение.** В течение рассматриваемого периода распространенность курения и ежедневного курения имела тенденцию к снижению, как среди мальчиков (в 4,5 раза), так и среди девочек (в 3,2 раза). Вместе с тем, если превалирование куривших мальчиков над девочками также снижалось, и к 2019-2020 годам доля куривших мальчиков и девочек сравнялась, то среди ежедневно куривших подростков доля мальчиков осталась, по-прежнему, выше доли девочек (в 1,2 раза). Доля подростков, куривших по мотивам формирующейся зависимости («привычка», «по привычке», «не могу бросить») имела тенденцию к росту, как среди мальчиков, так и среди девочек. За рассматриваемый период мотив первой пробы курения - «любопытство», как у мальчиков, так и у девочек, сохранил свое первенство. Не изменился и возрастной интервал приобщения городских подростков-школьников к табакокурению (от 10 лет до 17 лет включительно). Однако «пик» приобщения к курению у мальчиков переместился с возрастного интервала до 10 лет включительно в 1999-2000 годах и, начиная с 2010-2011 и в 2019-2020 годов, на возрастной интервал 13-14 лет, у девочек возрастной интервал 13-14 лет сохранил свои позиции «пика» приобщения к курению. **Заключение.** Сравнительный анализ показал достоверное снижение распространенности курения среди городских подростков-школьников в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** Россия, городские подростки, табакокурение, распространенность, мотивы, динамика.

**Для ссылки:** Скворцова, Е.С. Основные тенденции табакокурения среди российских подростков за 20 лет XXI века / Е.С. Скворцова, Н.П. Лушкина // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С76–87. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).76-87

## THE MAIN TRENDS OF TOBACCO SMOKING AMONG RUSSIAN TEENAGERS FOR 20 YEARS OF THE XXI CENTURY

**SKVORTSOVA ELENA S.**, ORCID ID: 0000-0003-2723-4029; SCOPUS Autor ID: 57213394865, D. Med. Sci, professor, Chief Researcher of the Department of Public Health and Demography, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Russia, 127254, Moscow, Dobrolyubov str., 11, e-mail: scvortsova@mednet.ru

**LUSHKINA NINA P.**, ORCID ID: 0000-0002-4861-2773; SCOPUS Autor ID: 57225233709; Candidate of Economic Sciences, Leading Researcher of the Department of Public Health and Demography, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Russia, 127254, Moscow, Dobrolyubov Str., 11.

**Abstract. Introduction.** To this day, the problem of tobacco smoking among the population remains relevant throughout the world. Since the majority of smokers (about 90%) acquire this habit before the age of 18, WHO believes that special attention should be paid to protecting the younger generation from smoking and the harmful effects of tobacco. For this, it is necessary to conduct research to study the behavior of school-age children. **Aim.** The aim is to identify the main trends of tobacco smoking among urban teenagers-schoolchildren in the Russian Federation for the period from 1999-2000, 2010-2011 and 2019-2020. **Material and methods.** A sample of adolescents in each subject of the Russian Federation was formed by multi-stage selection with alternating typological, random and continuous examination. In 1999-2000, 12912 urban teenagers were interviewed, of which 5939 boys and 6973 girls, in 2010-2011 - 15323, of which 6961 boys and 8362 girls, in 2019-2020 - 14084 teenagers, of which 6535 boys and 7549 girls. Statistical development of materials

was carried out using the computer program "Risk factors". The Pearson criterion 2 was used to calculate the statistical significance of the differences in indicators. **Results and discussion.** During the period under review, the prevalence of smoking and daily smoking tended to decrease, both among boys (4.5 times) and among girls (3.2 times). At the same time, if the prevalence of boys who smoked over girls also decreased and by 2019-2020 the proportion of boys and girls who smoked was equal, then among teenagers who smoked daily, the proportion of boys remained, as before, higher than the proportion of girls (1,2 times). The proportion of teenagers who smoked for reasons of emerging addiction ("like", "out of habit", "I can't quit") tended to increase, both among boys and girls. During the period under review, the motive of the first smoking test "curiosity", both boys and girls, retained its primacy. The age interval for introducing urban teenagers-schoolchildren to tobacco smoking has not changed either (from 10 years to 17 years inclusive). However, the "peak" of initiation to smoking in boys moved from the age range up to 10 years inclusive in 1999-2000 and, starting from 2010-2011. and in 2019-2020, for the age range of 13-14 years, for girls, the age range of 13-14 years retained its position as the "peak" of initiation to smoking. **Conclusion.** A comparative analysis showed a significant decrease in the prevalence of smoking among urban teenage schoolchildren in the Russian Federation.

**Key words:** Russia, urban adolescents, tobacco smoking, prevalence, motives, dynamics.

**For reference:** Skvortsova ES, Lushkina NP. The main trends in tobacco smoking among Russian adolescents over the 20 years of the XXI century. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1):76–87. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).76-87.

**В**ведение. Несмотря на то, что со дня принятия «Рамочной Конвенции ВОЗ по борьбе против табака» (РКБТ) прошло уже 18 лет, проблема табачной эпидемии в мире не утратила ни своей актуальности, ни своей остроты [1, 2]. Ежегодно от болезней, связанных с потреблением табака, погибает более 8 миллионов человек. Более 7 миллионов из них являются потребителями или бывшими потребителями табака, и более 1,2 миллиона – некурящие, подвергавшиеся негативному воздействию вторичного табачного дыма [3].

Лечение хронических заболеваний, обусловленных курением табака, является чрезвычайно дорогостоящим для систем здравоохранения любых стран. По словам Генерального хирурга США, на хронические болезни, связанные с курением сигарет и другим употреблением табака, приходится 75% американских расходов на здравоохранение [2]. Лечить никотиновую зависимость у пациентов с никотинозависимыми болезнями крайне сложно и малоэффективно.

Наиболее перспективным в борьбе против табака является борьба с приобщением молодежи к табакокурению, поскольку большинство курильщиков (около 90%) приобретают эту привычку до достижения 18-летнего возраста [4]. ВОЗ считает, что необходимо уделять особое внимание защите подрастающего поколения от приобщения к курению и от вредного воздействия табака [5]. ВОЗ инициировала проведение двух глобальных исследований по изучению поведения детей школьного возраста в отношении здоровья (HBSC), 2013/2014 гг. и 2017/2018 гг. [6,7]. Результаты исследования 2017/2018 гг. показали, что распространенность курения сигарет среди 13-15-летних достигла высокого уровня, в особенности среди 15-летних. В этой возрастной группе 27% девочек и 29% мальчиков уже пробовали курить [7]. Такая же ситуация отмечается и в США. В своем ежегодном докладе Генеральный хирург указывает, что, несмотря на сотни превентивных программ, действующих в США, каждый четвертый выпускник средней школы курит [2].

Россия присоединилась к Рамочной конвенции ВОЗ в 2008 г. [8]. А в 2013 г. в России, в соответствии с этой конвенцией, был принят федеральный закон №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», который способствовал существенному снижению потребления табачных изделий среди населения России [9,10,11,12], а также способствовало повышению осведомленности населения о мерах по борьбе против табака [13,14].

ВОЗ считает, что помимо законодательных мер для успешной борьбы с табакокурением необходим постоянный мониторинг потребления табачных изделий среди населения, который позволяет не только оперативно оценивать, но и своевременно корректировать противотабачные профилактические мероприятия [3].

Необходимо отметить, что в России мониторинг потребления табачных изделий среди несовершеннолетних начал осуществляться уже с 1999 года. Мониторинг проводит Центр мониторинга вредных привычек среди детей и подростков ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ.

**Цель исследования** – выявление основных тенденций табакокурения среди городских подростков-школьников в РФ за период с 1999-2000 гг. по 2019-2020 гг.

**Материалы и методы.** В рамках общероссийского мониторинга изучение табакокурения среди городских подростков-школьников 15-17 лет, учащихся 9-11 классов проводилось в 1999-2000 гг. [15], в 2010-2011 гг. [16] и в 2019-2020 гг. Исследования осуществлялись Центром мониторинга вредных привычек среди детей и подростков ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Вопросы, касающиеся табакокурения, методика формирования выборки и технология проведения опросов были идентичны во всех трех исследованиях. Сбор первичного материала (анонимное анкетирование школьников) проводился группами мониторинга областных Центров медицинской профилактики, участвовавших в исследованиях.

При формировании выборки подростков использовался метод многоступенчатого отбора: от типологического и случайного отбора к сплошному обследованию.

Дизайн формирования выборки в исследованиях включал следующие этапы:

- первый этап: выбор субъектов РФ (областей, республик, краев, автономных областей);

- второй этап: отбор городов в отобранных субъектах РФ (старые административные и культурные центры);

- третий этап: типологический отбор районов в отобранных городах («спальные», промышленные районы, центральные, удаленные от центра районы города);

- четвертый этап: методом случайной выборки отбор общеобразовательных школ в районах города;

- пятый этап: сплошное анонимное анкетирование школьников 9-11 классов в отобранных школах.

Расчет необходимого числа наблюдений для получения репрезентативных данных во всех исследованиях проводился по известной формуле с учетом 5% брака при заполнении анкет. Необходимое число составило 1076 подростков 15-17 лет в каждом городе [17].

В 1999-2000 гг. в исследование вошли 12 городов из 5 Федеральных округов (12912 городских подростков, из них 5939 (46,0%) мальчиков и 6973 (54,0%) девочек), в 2010-2011 гг. –

14 городов из 5 Федеральных округов (15323 подростка, из них 6961 (45,6%) мальчик и 8362 (54,4%) девочки), в 2019-2020 гг. – 12 городов из 6 Федеральных округов России (14084 подростка, из которых 6535 (46,4%) мальчиков и 7549 (53,6%) девочек).

Свод материалов анкетирования, формирование баз данных и их статистическая разработка проводились с помощью компьютерной программы «Факторы риска» [18]. Поскольку распределение наших данных не является нормальным, расчет статистической значимости различий для независимых групп проводился с использованием непараметрического критерия Пирсона  $\chi^2$ .

При отнесении подростков к «курящим», «не курящим» и «ежедневно курящим» использовались общепринятые стандарты. К «курящим» относились подростки, курившие табачные изделия в течение года хотя бы один раз (не считая первой пробы). К подросткам «ежедневно курящим» относились подростки, выкуривавшие ежедневно хотя бы одну сигарету.

**Результаты исследования.** О масштабах любого явления в обществе судят по его распространенности. По показателям распространенности можно судить о широте охвата и глубине вовлеченности населения в то или иное явление, или в тот или иной процесс.

Приведенные ниже данные наглядно показывают динамику распространенности табакокурения среди городских российских подростков 15-17 лет за период 1999 – 2020 гг. (рис.1).

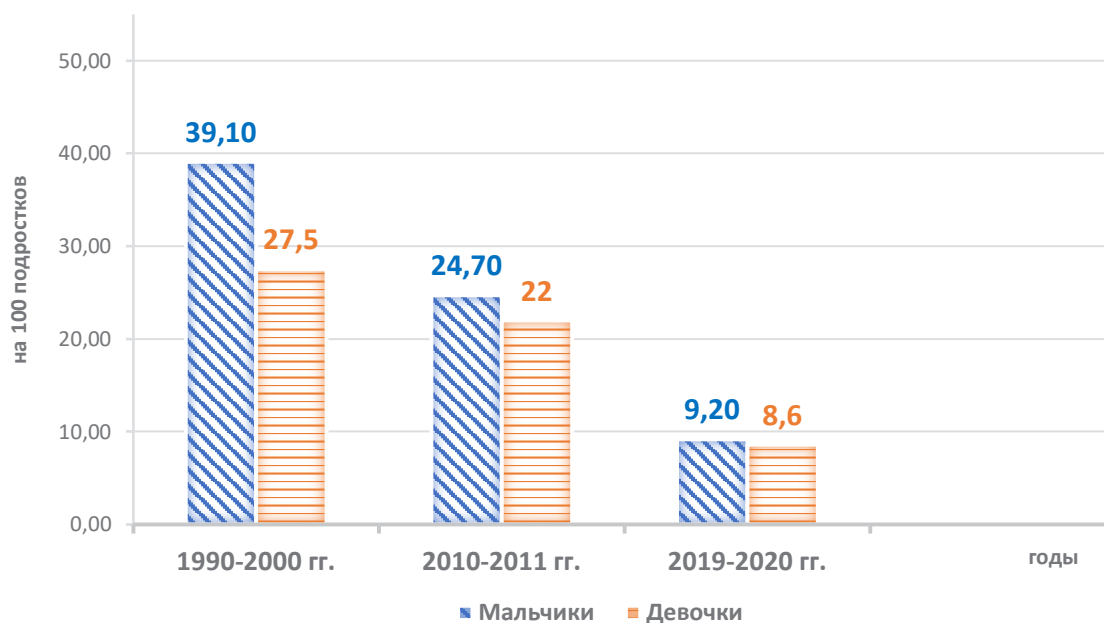


Рис.1. Динамика распространенности табакокурения среди городских подростков-школьников 15-17 лет в РФ, за период 1999-2000 гг. – 2019-2020 гг. (на 100 подростков соответствующего пола и возраста)

Fig.1. Dynamics of the prevalence of tobacco smoking among urban adolescents-schoolchildren aged 15-17 years in the Russian Federation, for the period 1999-2000 – 2019-2020. (per 100 adolescents of the appropriate gender and age)

В 1999-2000 гг. среди данного контингента курили почти 40% подростков-мальчиков – 39,1 из

100, а среди девочек – 27,5 из 100 подростков соответствующего пола и возраста.

За 10-летний период к 2010-2011 гг. число куривших подростков существенно сократилось: среди мальчиков до 24,7 из 100, а среди девочек – до 22,1 из 100 подростков соответствующего пола и возраста. В целом число куривших мальчиков сократилось на 37%, а девочек – на 20%. Выявленные снижения статистически значимы (среди мальчиков: d.f.=1,  $\chi^2=307,054$ ;  $p<0,001$ ; среди девочек: d.f.=1,  $\chi^2=61,369$ ;  $p<0,001$ ).

В 2019-2020 гг. уровень распространенности табакокурения «упал» среди мальчиков почти в 3 раза, а среди девочек – в 2,5 раза и составил 9,2 из 100 мальчиков и 8,6 из 100 девочек-подростков соответствующего возраста (различия статистически значимы: среди мальчиков - d.f.=1,  $\chi^2=571,310$ ;  $p<0,001$ ; среди девочек - d.f.=1,  $\chi^2=545,276$ ;  $p<0,001$ ).

Необходимо отметить еще одну особенность в динамике распространенности табакокурения среди подростков – уменьшение разрыва в числе куривших между мальчиками и девочками. Если в 1999-2000 гг. число куривших мальчиков было на 30% больше числа куривших девочек (d.f.=1,  $\chi^2=195,395$ ;  $p<0,001$ ), то в 2010-211 гг. больше всего на 10% (d.f.=1,  $\chi^2=15,485$ ;  $p<0,001$ ), а в 20190-2020 гг. только на 6,6% (d.f.=1,  $\chi^2=1,699$ ;  $p>0,05$ ).

В целом за 20-летний период уровень распространенности табакокурения среди мальчиков-подростков снизился в 4,2 раза, а среди девочек – в 3 раза.

Таким образом, среди российских подростков-школьников 15-17 лет, как мальчиков, так и девочек, можно констатировать четко выраженную тенденцию к сокращению распространенности табакокурения.

Не менее важной характеристикой табакокурения является распространенность ежедневного курения, так как она позволяет судить о степени формирования устойчивой привычки к табакокурению. Именно ежедневно курящие подростки в будущем, в подавляющем большинстве своем, становятся зависимыми от табака. Между уровнем распространенности табакокурения и уровнем распространенности ежедневного курения существует прямая корреляционная взаимосвязь: чем выше уровень распространенности табакокурения, тем больше число ежедневно курящих. Поэтому, вполне закономерно, что со снижением уровня распространенности табакокурения среди подростков-школьников за период 1999 – 2020 гг. сократилось и число ежедневно куривших (рис. 2).

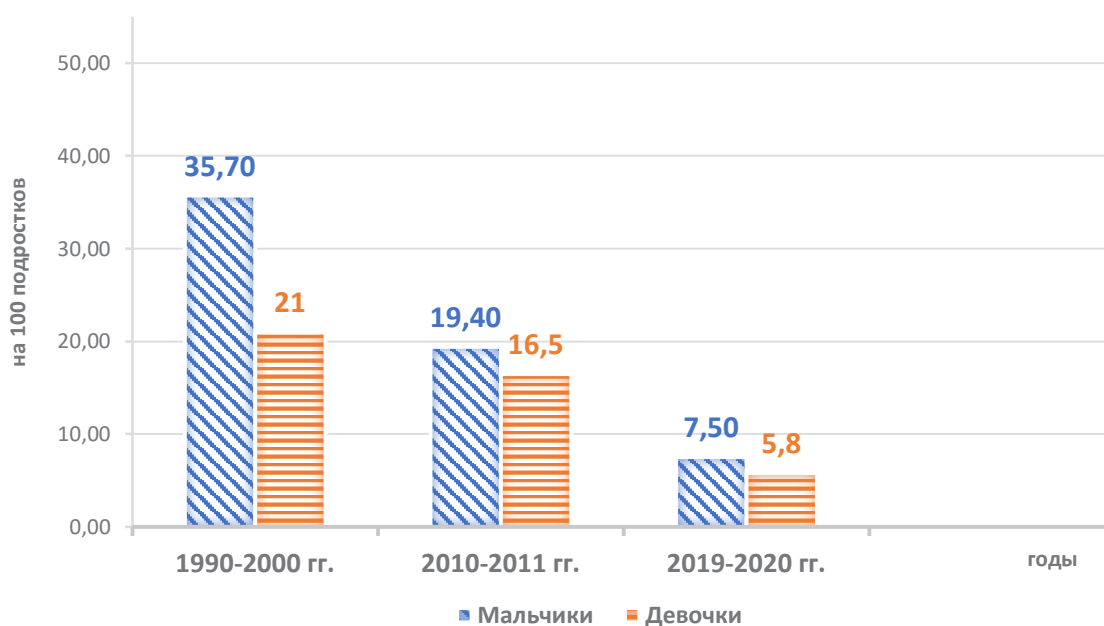


Рис.2. Динамика распространенности ежедневного табакокурения среди городских подростков-школьников 15-17 лет в РФ за период 1999-2000 гг. – 2019-2020 гг. (на 100 подростков соответствующего пола и возраста)

Fig.2. Dynamics of the prevalence of daily tobacco smoking among urban teenagers-schoolchildren aged 15-17 years in the Russian Federation for the period 1999-2000 - 2019-2020. (per 100 adolescents of the appropriate gender and age)

Как показано на рисунке 2 в 1999-2000 гг. число ежедневно куривших мальчиков в среднем по России составляло 35,7 из 100, а среди девочек – 21,0 из 100 подростков соответствующего возраста и пола. К 2010-2011 гг. число ежедневно куривших мальчиков сократилось на 45,7% (d.f.=1,  $\chi^2=433,153$ ;  $p<0,001$ ), а среди девочек –

на 17,7% (d.f.=1,  $\chi^2=51,302$ ;  $p<0,001$ ), различия статистически значимы. К 2019-2020 гг. уровень распространенности ежедневного табакокурения среди мальчиков сократился до 7,5 из 100 (более чем в 2,5 раза), а среди девочек – до 5,8 из 100 (почти в 3 раза). В целом уровень распространенности ежедневного курения за 20-летний



период сократился среди мальчиков в 4,8 раза (d.f.=1,  $\chi^2=1491,162$ ;  $p<0,001$ ), а среди девочек – в 3,6 раза (d.f.=1,  $\chi^2=736,231$ ;  $p<0,001$ ).

Необходимо отметить еще два существенных изменения в распространенности ежедневного курения среди подростков. Во-первых, в 1999-2000 гг. в уровнях распространенности ежедневного курения между мальчиками и девочками были большие, существенные различия (d.f.=1,  $\chi^2=347,140$ ;  $p<0,001$ ), а в 2019-2020 гг. различия в уровнях распространенности ежедневного курения между мальчиками и девочками стали минимальными (d.f.=1,  $\chi^2=17,490$ ;  $p<0,001$ ). Во-вторых, за рассматриваемый период снизилась доля ежедневно куривших в общем числе куривших подростков. Если в 1999-2000 гг. доля ежедневно куривших мальчиков составляла 91,3%, а среди девочек – 76,3%, то в 2019-2020 гг. эта доля снизилась до 87,2% (d.f.=1,  $\chi^2=1491,162$ ;

$p<0,001$ ) и 67,4% (d.f.=1,  $\chi^2=736,231$ ;  $p<0,001$ ), соответственно.

Значимой характеристикой табакокурения является мотивация. Она позволяет судить о степени «приверженности» подростков к табакокурению. Для эпизодического курения, как правило, характерны мотивы: «за компанию», эмоционально окрашенные мотивы («чтобы чувствовать себя взрослее», «чтобы успокоиться», «от нечего делать»). При формировании устойчивой привычки к табакокурению мотивы претерпевают существенную трансформацию: «нравится», «по привычке», «втянулся, не могу бросить». Следует отметить, что переход от эпизодического курения к устойчивой привычке (систематическому или ежедневному курению) происходит очень быстро. Свыше 70% куривших мальчиков и 60% куривших девочек 15-17 лет курили уже по мотивам «формирующейся зависимости» от табака (табл. 1).

Таблица 1

**Основные мотивы табакокурения среди городских подростков-школьников 15-17 лет в РФ в 1999-2000 гг. – 2019-2020 гг. (% от числа куривших)**

Table 1

**The main motives of tobacco smoking among urban teenagers-schoolchildren aged 15-17 in the Russian Federation in 1999-2000 – 2019-2020 (% of the number of smokers)**

Рассматриваемый период (годы)	Основные мотивы:					
	«формирующаяся зависимость» («нравится», «привычка», «не могу бросить»)		«за компанию, не хочется отстаивать от друзей»		«чтобы чувствовать себя взрослым»	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
1999-2000	70,9	59,8	21,2	25,6	1,9	1,6
2010-2011	60,4	60,0	28,3	27,8	3,4	1,6
Сравнение периодов 1999-2000/ 2010-2011						
Критерий Пирсона $\chi^2$	49,538	0,010	27,990	2,370	9,903	0,004
Уровень значимости (p)	<0,001	>0,05, =0,922	<0,001	>0,05, =0,124	<0,01	>0,05; =0,947
1999-2000	70,9	59,8	21,2	25,6	1,9	1,6
2019-2020.	74,3	72,9	12,7	13,1	4,0	1,9
Сравнение периодов 1999-2000/ 2019-2020						
Критерий Пирсона $\chi^2$	2,639	35,154	21,631	43,260	10,462	0,186
Уровень значимости (p)	>0,05, =0,105	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	>0,05; =0,667
2010-2011	60,4	60,0	28,3	27,8	3,4	1,6
2019-2020	74,3	72,9	12,7	13,1	4,0	1,9
Сравнение периодов 2010-2011/ 2019-2020						
Критерий Пирсона $\chi^2$	37,228	34,239	58,973	56,821	11,914	0,230
Уровень значимости (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05; =0,632
Уровень значимости (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05; =0,632

За рассматриваемый период иерархия мотивов табакокурения осталась неизменной, однако произошли некоторые количественные изменения. Если в 1999-2000 гг. по мотивам «формирующейся зависимости» от никотина курили 70,9% мальчиков и 59,8% девочек, то в 2010 г. этот показатель понизился до 60,4% среди мальчиков, а у девочек не изменился. К 2019-2020 гг. число куривших по мотивам «формирующейся зависимости» от никотина не существенно возросло у мальчиков до 74,3% (d.f.=1,  $\chi^2=2,639$ ;  $p>0,05$ ,  $p=0,105$ ), и статистически значимо увеличилось у девочек - до 72,9% (d.f.=1,  $\chi^2=35,154$ ;  $p<0,001$ ). Мотив «за компанию» за данные годы количественно существенно уменьшился. Если в 1999-2000 гг. «за компанию» курил каждый 5 мальчик и каждая 4 девочка, то в 2019-2020 гг. только каждый 8 подросток (см. табл. 1). К 2019-2020 гг. увеличилось число мальчиков (d.f.=1,  $\chi^2=10,462$ ,  $p<0,01$ ), куривших в связи с желанием «чувствовать себя взрослее» (см. табл.1).

Неотъемлемой характеристикой табакокурения является возраст приобщения к курению. Структура данного показателя позволяет судить о степени доступности табачных изделий для детей и подростков, а также оценить «успешность» или «не успешность» профилактической работы по предотвращению раннего приобщения к табакокурению.

Повозрастная структура приобщения детей и подростков к табакокурению за исследуемые годы представлена на рисунках 3 и 4. Как видно из рисунка 3 в 1999-2000 гг. пик приобщения к табакокурению среди мальчиков приходился на возрастной период «до 10 лет включительно», в этом возрасте пробовал курить почти каждый 4 мальчик (24,2%). А известно, что чем раньше ребенок, подросток приобщился к табакокурению, тем выше риск раннего формирования зависимости от табака.

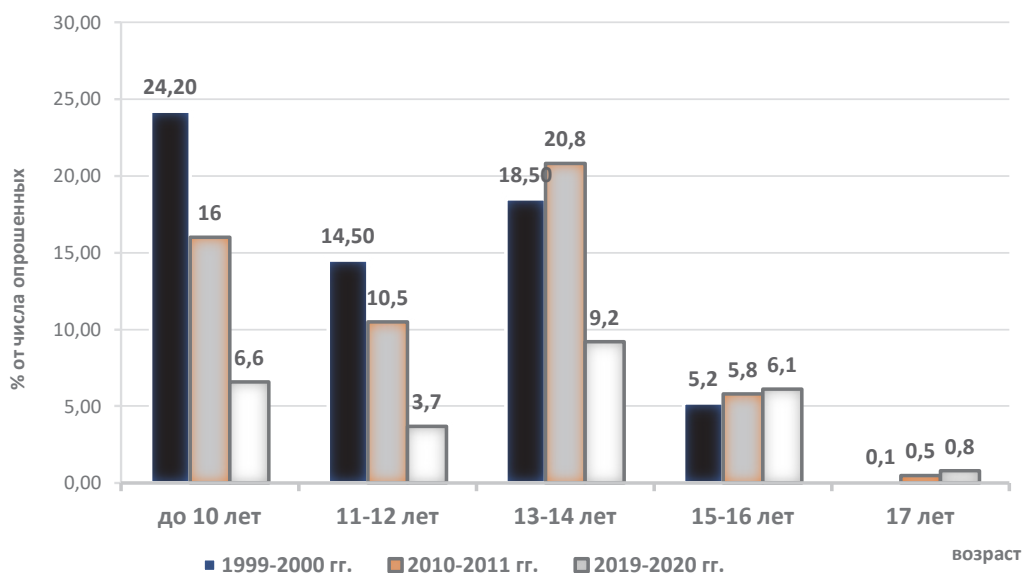


Рис. 3. Возраст первой пробы табакокурения среди городских мальчиков-школьников 15-17 лет в РФ за период: 1999-2000 гг. – 2019-2020 гг. (% от числа опрошенных)

Fig. 3. The age of the first tobacco smoking test among urban schoolboys aged 15-17 in the Russian Federation for the period: 1999-2000 - 2019-2020. (% of the number of respondents)

В 2010-2011 гг. пик приобщения к табакокурению у мальчиков сместился на возраст 13-14 лет и составил 20,8%. Однако до 10 лет включительно пробовали курить еще 16% мальчиков. В 2019-2020 гг. интенсивность приобщения к табакокурению существенно снизилась во всех возрастных интервалах: до 10 лет включительно пробовали курить 6,6% мальчиков, в 11-12 лет – 3,7%. Пик приобщения приходился на возраст 13-14 лет. В этом возрасте пробовали курить всего 9,2% мальчиков. Таким образом, за рассматриваемый период произошло существенное снижение интенсивности приобщения мальчиков к табакокурению, причем «пик» приобщения сместился с раннего возраста (до 10 лет включительно) на более стар-

ший возрастной период (13-14 лет) (до 10 лет включительно - d.f.=1,  $\chi^2=753,708$ ,  $p<0,001$ ; 11-12 лет - d.f.=1,  $\chi^2=453,05$ ,  $p<0,001$ ; 13-14 лет - d.f.=1,  $\chi^2=229,884$ ,  $p<0,001$ ; 15-16 лет - d.f.=1,  $\chi^2=4,736$ ,  $p<0,05$ ; 17 лет - d.f.=1,  $\chi^2=29,834$ ,  $p<0,001$ ).

Повозрастная структура приобщения девочек к курению наглядно демонстрирует аналогичную с мальчиками тенденцию (рис. 4). В 2019-2020 гг. существенно снизилась интенсивность приобщения к курению: в возрастном интервале до 10 лет впервые пробовали курить 2,9% девочек, в 11-12 лет – 3,6% и в 13-14 лет – 11,3% девочек, что существенно меньше, чем в 2010-2011 гг. (до 10 лет включительно - d.f.=1,  $\chi^2=260,131$ ;  $p<0,001$ ; 11-12 лет - d.f.=1,  $\chi^2=353,825$ ;  $p<0,001$ ;

13-14 лет - d.f.=1,  $\chi^2=461,746$ ;  $p<0,001$ ;) и в 1999-2000 гг. (до 10 лет включительно - d.f.=1,  $\chi^2=48,745$ ;  $p<0,001$ ; 11-12 лет - d.f.=1,  $\chi^2=412,356$ ;  $p<0,001$ ; 13-

14 лет - d.f.=1,  $\chi^2=645,805$ ,  $p<0,001$ ). Пик приобщения к табакокурению за все годы исследования не изменился и приходился на возраст 13-14 лет.

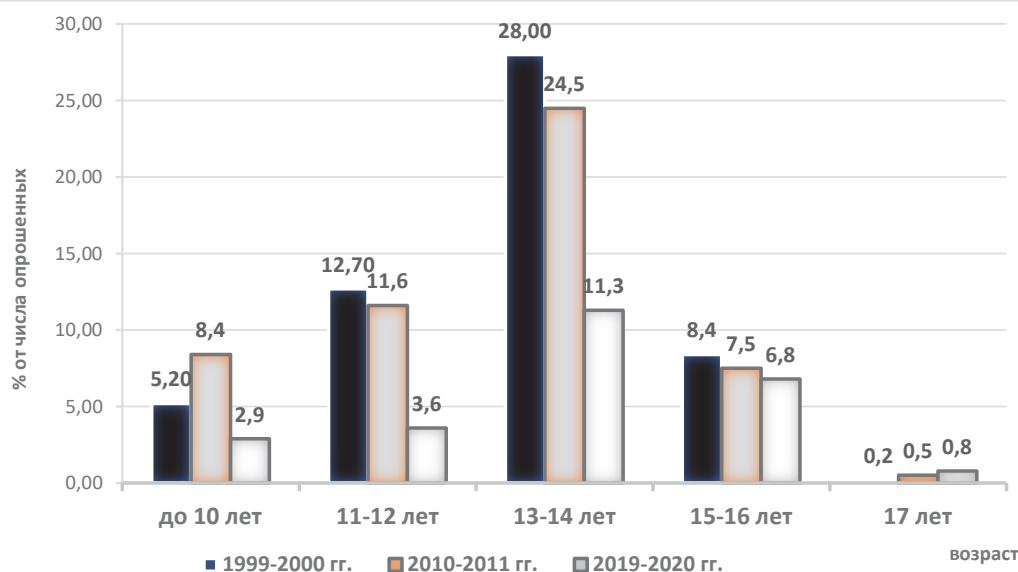


Рис. 4. Возраст первой пробы табакокурения среди городских девочек-школьниц 15-17 лет в РФ за период 1999-2000 гг. – 2019-2020 гг. (% от числа опрошенных)

Fig. 4. The age of the first tobacco smoking test among urban schoolgirls aged 15-17 in the Russian Federation for the period 1999-2000 - 2019-2020 (% of the number of respondents)

Основные мотивы первой пробы табакокурения городских подростков-школьников за период 1999-2000 гг. – 2019-2020 гг. представлены в таблице 2. Основным мотивом первой пробы курения, как у мальчиков, так и у девочек, был и остался мотив «любопытство». Свыше 70% мальчиков и 80% девочек впервые пробовали закурить сигарету из «любопытства» - узнать: «Что это такое?». Причем данный повод количественно к 2019-2020 гг. увеличился среди мальчиков до 78,3%, а среди девочек - до 82,9%. Второе место по частоте встречаемости занимал мотив «не хотелось отставать от друзей». В 1999-2000 гг. на этот мотив указывали 14,9% мальчиков и 9,9% девочек, к 2019-2020 гг. доля подростков, пробовавших курить «за компанию» среди мальчиков, снизилась до 7,6%, а среди девочек - до 6,5%. Третью позицию среди мотивов первой пробы курения занимал мотив «чтобы чувствовать себя взрослее». За истекший период доля пробовавших курить по данному поводу практически не изменилась и составляла среди мальчиков 6%, а среди девочек 3,0-3,9%. Провоцировало пробу курения и безделье. В 1999-2000 гг. пробовали курить «от нечего делать» 3,5% мальчиков и 1,9% девочек. В 2019-2020 гг. число мальчиков, пробовавших курить «от нечего делать» осталось прежним, а среди девочек - возросло до 3,4% (d.f.=1,  $\chi^2=11,574$ ;  $p<0,001$ ).

Весомым препятствием к первой пробе курения у ребенка или подростка являются его осведомленность или знания о вреде курения (табл. 3).

Самая высокая информированность о вреде курения у подростков отмечалась в 2010-2011 гг.

Свыше 92% мальчиков и 95% девочек считали курение вредным, и лишь 3,7% мальчиков и около 2% девочек отрицали вред курения. В 2019-2020 гг. информированность о вреде курения среди подростков статистически значительно снизилась, хотя в целом осталась высокой. 89,6% мальчиков и 90,7% девочек считали курение вредным. Отрицали вред курения среди мальчиков 4%, а среди девочек – 2,5% (см. табл. 3).

В 2019-2020 гг., наряду с изучением информированности подростков о вреде курения, были изучены источники информации подростков по данному вопросу.

Результаты исследования показали, что ведущие позиции среди источников информации о вреде курения у подростков занимали: «родственники и друзья» (23,9 % мальчиков и 23,8% девочек - d.f.=1,  $\chi^2=0,307$ ;  $p>0,05$ ), «лекции и занятия в школе» (19,8% мальчиков и 25,6% девочек - d.f.=1,  $\chi^2=65,231$ ;  $p<0,001$ ), «Интернет» (19,6% мальчиков и 19,8% девочек - d.f.=1,  $\chi^2=0,129$ ;  $p>0,05$ ). «Специальную литературу» читали лишь 6,1% мальчиков и 5,3% девочек (d.f.=1,  $\chi^2=4,141$ ;  $p<0,05$ ). 10% мальчиков и 9% девочек полагались на «собственные наблюдения» (d.f.=1,  $\chi^2=17,198$ ;  $p<0,001$ ) и столько же - на «сообщения по телевидению и радио» (d.f.=1,  $\chi^2=0,251$ ;  $p>0,05$ ), на «личный опыт» – 4,1% мальчиков и 2,0% девочек (d.f.=1,  $\chi^2=49,275$ ;  $p<0,001$ ). «Газеты и журналы» самые непопулярные источники информации, лишь 3,7% мальчиков и 2,6% девочек (d.f.=1,  $\chi^2=14,593$ ;  $p<0,001$ ) почерпнули свои знания из данных средств массовой информации.

Таблица 2

**Основные мотивы первой пробы табакокурения у городских подростков-школьников 15-17 лет в РФ за период 1999-2000 гг. – 2019-2020 гг. (% от числа пробовавших)**

Table 2

**The main motives of the first tobacco smoking test in urban teenagers-schoolchildren aged 15-17 years in the Russian Federation for the period 1999-2000 – 2019-2020 (% of the number of tried)**

Рассматриваемый период (годы)	Основные мотивы первой пробы									
	из любопытства		не хотелось отста- вать от друзей		чтобы чувствовать себя взрослым		чтобы познакомиться, понравиться мальчику (девочке)		от нечего делать	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
1999-2000	71,1	79,1	14,9	9,9	6,0	3,0	2,8	2,1	3,5	1,9
2010-2011	76,8	82,2	8,9	5,3	5,0	3,5	3,4	2,5	1,5	1,4
Сравнение периодов 1999-2000/ 2010-2011										
Критерий Пирсона $\chi^2$	31,632	12,189	64,827	62,680	3,788	1,618	2,033	1,408	26,022	2,418
Уровень значимости (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05; =0,052	>0,05; =0,204	>0,05; =0,154	>0,05; =0,236	<0,001	>0,05; =0,120
1999-2000	71,1	79,1	14,9	9,9	6,0	3,0	2,8	2,1	3,5	1,9
2019-2020	78,3	82,9	7,6	6,5	6,1	3,9	4,7	3,3	3,3	3,4
Сравнение периодов 1999-2000/ 2019-2020										
Критерий Пирсона $\chi^2$	31,632	12,189	55,988	18,072	0,019	3,492	12,753	7,401	0,164	11,574
Уровень значимости (p)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05; =0,891	>0,05; =0,062	<0,001	<0,01	>0,05; =0,686	<0,001
2010-2011	76,8	82,2	8,9	5,3	5,0	3,5	3,4	2,5	1,5	1,4
2019-2020	78,3	82,9	7,6	6,5	6,1	3,9	4,7	3,3	3,3	3,4
Сравнение периодов 2010-2011/2019-2020										
Критерий Пирсона $\chi^2$	1,445	0,495	2,293	3,576	2,926	0,736	5,606	3,184	15,194	24,008
Уровень значимости (p)	>0,05; =0,230	>0,05; =0,482	>0,05; =0,130	>0,05; =0,576	>0,05; =0,391	>0,05; =0,391	>0,05; =0,018	>0,05; =0,075	<0,001	<0,001

Таблица 3

**Мнение о вреде табакокурения городских подростков-школьников 15-17 лет в РФ за период 1999-2000 гг. – 2019-2020 гг. (% от числа опрошенных)**

Table 3

**Opinion on the dangers of tobacco smoking among urban teenagers-schoolchildren aged 15-17 in the Russian Federation for the period 1999-2000. - 2019-2020 (% of the number of respondents)**

Мнение о вреде	Пол	2010-2011 гг		2019-2020 гг		2010-2011гг./ 2019-2020 гг.	
		%	95% ДИ	%	95% ДИ	Критерий Пирсона $\chi^2$	Уровень значимости (p)
Не вредно	М	3,7	3,5-3,7	4,0	3,8-4,2	1,093	>0,05 =0,296
	Д	1,9	1,8-2,0	2,5	2,3-2,7	7,311	<0,01
Не знаю	М	3,8	3,6-4,0	5,7	5,4-6,0	25,814	<0,001
	Д	2,9	2,7-3,1	6,3	6,0-6,6	105,375	<0,001
Вредно	М	92,3	92,0-92,6	89,6	89,2-90,0	29,460	<0,001
	Д	95,1	94,9-95,3	90,7	90,4-91,0	116,352	<0,001

Таким образом, наряду с традиционными средствами информации и пропаганды (лекции и занятия в школе) среди подростков необходимо широко использовать и такое современное информационное пространство, как Интернет. Кроме того, необходимо распространять научно выверенные знания о табаке и среди родителей школьников (на родительских собраниях), так как подростки нередко (в 23% случаев) принимают в этом вопросе точку зрения родителей.

**Обсуждение.** Сопоставить и сравнить российские показатели распространенности табакокурения среди подростков с данными глобальных исследований затруднительно, т.к. не совпадают возрастные группы обследуемых. Глобальные исследования ВОЗ по распространенности табакокурения среди подростков рассматривают возрастную группу 13-15 лет [6,7], а в исследовании по изучению бремени болезней, обусловленных табакокурением, рассматривается возрастная группа 15-19 лет [19].

Однако основные тенденции, установленные в обоих исследованиях, совпадают с основными тенденциями по сокращению табакокурения и ежедневного табакокурения в нашей стране.

Так, в 2021 г. китайские исследователи [20] опубликовали работу, в которой сравнили данные Глобальных исследований по распространенности употребления табака среди подростков 13-15 лет из 143 стран, которые провели, по крайней мере, одно обследование в период с 2010 г. по 2018 г. и из 140 стран, которые провели два или более обследований в период с 1999 г. по 2018 г. для оценки тенденций в распространенности употребления табака.

По их данным распространенность курения сигарет снизилась за период с 2010 г. по 2018 г. в 80 из 140 стран, не изменилась в 39 странах и увеличилась в 21 стране. Однако распространенность употребления табачных изделий, отличных от сигарет, не изменилась или увеличилась в 81 из 137 стран в течение последних двух десятилетий.

Другое исследование, инициированное ВОЗ, по расчету бремени болезней, обусловленных табакокурением, показало, что распространенность ежедневного курения среди подростков 15-19 лет за период с 1999 г. по 2015 г. значительно снизилась. Среди лиц мужского пола с 16,1% до 10,6% и среди лиц женского пола – с 4,8% до 3,0% (стандартизованные показатели) [19].

Однако в исследовании отмечается, что, несмотря на глобальное сокращение ежедневного курения, в ряде стран (22 страны), по-прежнему, отмечается высокая распространенность ежедневного курения среди подростков 15-19 лет – превышала 15,0% среди лиц женского пола. Большинство этих стран находились в Западной или Центральной Европе.

Страны с высоким уровнем распространенности ежедневного курения (свыше 20%) среди лиц мужского пола 15-19 лет были более рассредоточены по регионам, хотя 6 стран находились в Восточной Европе.

Наиболее значительные сокращения ежедневного курения среди подростков 15-19 лет в 2015 г. наблюдалось в 3 странах (Новая Зеландия, Исландия и США).

Лидером по снижению табакокурения среди лиц мужского пола в возрасте 15-19 лет является Исландия, с 2005 г. по 2015 г. распространенность ежедневного курения снизилась с 14,8% до 9,0%; в Новой Зеландии среди лиц женского пола в возрасте 15-19 лет ежедневное курение снизилось с 20,8% в 2005 до 15,5% в 2015 г.

Таким образом, Россия относится к странам с существенным сокращением распространенности курения, и ежедневного курения, причем темпы сокращения курения очень высокие.

**Заключение.** Анализ динамики табакокурения среди городских подростков-школьников в России за период 1999-2000 гг. – 2019-2020 гг. позволил выявить следующие существенные изменения.

Сократились:

- распространенность табакокурения среди мальчиков – в 4,2 раза, среди девочек – в 3 раза;
- распространенность ежедневного курения среди мальчиков – в 4,8 раза, среди девочек – в 3,6 раза;
- разрыв в распространенности табакокурения и ежедневного табакокурения между мальчиками и девочками.

Снизилась:

- интенсивность приобщения к табакокурению, как среди мальчиков, так и среди девочек, во всех возрастных интервалах (от 10 до 16 лет включительно);
- доля ежедневно куривших в общей численности куривших подростков, как среди мальчиков, так и среди девочек.

Повысился:

- возраст «пика приобщения» к табакокурению среди мальчиков с возрастного интервала «10 лет и ранее» на возрастной интервал «13-14 лет».

Не изменилась:

- иерархия мотивов первой пробы курения («любопытство») и продолжения курения («мотивы формирующейся зависимости» от никотина).

Значимо увеличилось:

- количество подростков, пробовавших курить из-за «любопытства»;
- количество подростков, куривших по мотивам формирующейся зависимости.

Значимо сократилось:

- количество подростков, пробовавших курить «чтобы не отстать от друзей»
- количество подростков, куривших «за компанию».

Информированность подростков о вреде табакокурения:

- формально высокая (около 90%), но это не останавливает 25% подростков от пробы курения и около 10% от продолжения курения.

Источники информации о вреде курения:

- наряду с научно-выверенными источниками информации (занятия и лекции в школе) доверие и популярность имеют - Интернет, друзья и родители.

Таким образом, положительная динамика снижения распространенности табакокурения среди российских подростков позволяет прогнозировать снижение на здравоохранение и общество в целом бремени болезней, обусловленных табакокурением.

**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. ВОЗ. Рамочная Конвенция ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ) // Женева, 2003. – 59 с. [VOZ. Ramochnaya Konventsiya VOZ po bor'be protiv tabaka (RKBT) [WHO Framework Convention on Tobacco Control]. Zheneva, Shveytsariya [Geneva, Switzerland]. 2003; 59 p. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42811/9241591013.pdf;jsessionid=5FC1544EFFA3AC852A9C0F046AF5AB15?sequence=1>]
2. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22876391/>
3. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2021; 397 (10292): 2337-2360. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7
4. Preventing Tobacco Use Among Youths, Surgeon General fact sheet. Preventing Tobacco Use Among Youths, Surgeon General fact sheet. 2017. <https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/preventing-youth-tobacco-use-factsheet/index.html>
5. WHO. European Tobacco Control Situation Report, 2014. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2014. [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0009/248418/European-Tobacco-Control-Status-Report-2014-Eng.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/248418/European-Tobacco-Control-Status-Report-2014-Eng.pdf)
6. Inchley, Joanna & Currie, Dorothy & Young, Taryn & Samdal, Oddrun & Torsheim, Torbjørn & Auguston, Lise & Mathisen, Frida & Aleman-Diaz, Aixa & Molcho, Michal & Weber, Martin & Barnekow, Vivian. Growing up unequal: gender and socioeconomic differences in young people's health and well-being. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) Study: International Report from the 2013/14 Survey. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; Denmark. 2016; 294 p. [https://www.researchgate.net/publication/301542608\\_Growing\\_up\\_unequal\\_gender\\_and\\_socioeconomic\\_differences\\_in\\_young\\_people's\\_health\\_and\\_well-being\\_Health\\_Behaviour\\_in\\_School-aged\\_Children\\_HBSC\\_Study\\_International\\_Report\\_from\\_the\\_201314\\_Survey](https://www.researchgate.net/publication/301542608_Growing_up_unequal_gender_and_socioeconomic_differences_in_young_people's_health_and_well-being_Health_Behaviour_in_School-aged_Children_HBSC_Study_International_Report_from_the_201314_Survey)
7. Jo Inchley, Dorothy Currie, Sanja Budisavljevic, Torbjørn Torsheim, Atle Jåstad, Alina Cosma, Colette Kelly & Ársæll Már Arnarsson, ed. International Report: Spotlight on adolescent health and well-being: Findings from the 2017/2018 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Canada. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; Copenhagen, Denmark. 2020; 72 p. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332100/9789289055024-rus.pdf>
8. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Передельская М.Ю., Русакова Л.И. Динамика распространенности потребления табака под воздействием государственной антитабачной политики в Российской Федерации // Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – №2. – С.35-44. [Antonov NS, Saharova GM, Peredel'skaya MYu, Rusakova LI. Dinamika rasprostranennosti potrebleniya tabaka pod vozdeystviem gosudarstvennoy antitabachnoy politiki v Rossijskoj Federacii [The Dynamics of the Prevalence of Tobacco consumption under the Influence of the State anti-tobacco Policy in the Russian Federation]. Vestnik central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza [Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis (CTRI Bulletin)]. 2019; 2: 35-44. (in Russ.)]. DOI: 10.7868/S2587667819020043

9. Федеральный закон от 23.02.2013 N 15-ФЗ (ред. от 30.07.2020) «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции» (ст.10.) [Federal'nyj zakon ot 23/02/2013 № 15-FZ (30/07/2020 red) «Ob ohrane zdorov'ya grazhdan ot vozdeystviya okruzhayushhego tabachnogo dy`ma, posledstvij potrebleniya tabaka ili potrebleniya nikotinsoderzhashchej produkcii» (statya 10) [Federal Law № 15-FZ of 23/02/2013 (as amended on 30/07/2020) «On the protection of citizens' health from exposure to Ambient tobacco smoke, the consequences of Tobacco Use or Consumption of Nicotine-containing products» (Article 10)]. 2013. (in Russ.).
10. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Результаты государственной политики по борьбе против табака в Российской Федерации // Панаорама общественного здравоохранения. – 2018. – Т.44. – №3. – С.271-490. [Salagaj OO, Saxarova GM, Antonov NS. Rezul'taty gosudarstvennoj politiki po bor'be protiv tabaka v Rossijskoj Federacii [Results of the state policy on tobacco control in the Russian Federation]. Panorama obshhestvennogo zdavoohraneniya [Panorama of Public health.]. 2018; 4 (3): 271-490. (In Russ.).]
11. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Динамика потребления табачной и никотинсодержащей продукции в Российской Федерации в 2019-2021 гг. // Медицина. – 2021. – Т. 9. – № 2. – С.34-47. [Salagaj OO, Saxarova GM, Antonov NS. Dinamika potrebleniya tabachnoj i nikotinsoderzhashchej produkcii v Rossijskoj Federacii v 2019-2021 godah [Dynamics of consumption of tobacco and nicotine-containing products in the Russia in 2019-2021]. Medicina [Medicine]. 2021; 9 (2): 34-47. (In Russ.).] DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-34-47
12. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Структура потребления табачных и никотинсодержащих изделий среди населения Российской Федерации // Пульмонология. – 2020. – Т. 30. – № 4. – С.453-462. [Salagaj OO, Saharova GM, Antonov NS. Struktura potrebleniya tabachnyh i nikotinsoderzhashchih izdelij sredi naseleniya Rossijskoj Federacii [The structure of consumption of tobacco and nicotine-containing products among the population of the Russian Federation]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2020; 30 (4): 453-462. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-453-462 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44085430>
13. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Динамика информированности населения о мерах по борьбе против табачной и никотинсодержащей продукции в Российской Федерации в 2019-2021 гг. // Медицина. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С.1-15. [Salagaj OO, Saharova GM, Antonov NS. Dinamika informirovannosti naseleniya o merah po bor'be protiv tabachnoj i nikotinsoderzhashchej produkcii v Rossijskoj Federacii v 2019-2021 godah [Dynamics of public awareness about measures to combat tobacco and nicotine-containing products in the Russian Federation in 2019-2021]. Medicina [Medicine]. 2021; 9 (3): 1-15. (In Russ.).] DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-3-1-15
14. Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Смирнов К.А. Анализ осведомленности населения о мерах по снижению распространённости потребления табачной продукции в Российской Федерации // Наркология. – 2020. – Т. 19. – № 9. – С.18-38. [Salagaj OO, Antonov NS, Saxarova GM, Smirnov KA. Analiz osvedomlennosti naseleniya o merah po snizheniyu rasprostranennosti potrebleniya tabachnoj produkcii v Rossijskoj Federacii. [Analysis of public awareness of measures to reduce the prevalence of tobacco consumption in the Russian Federation]. Narkologiya [Narcology]. 2020; 19 (9): 18-38. (In Russ.).] DOI: 10.25557/1682-8313.2020.09.18-38
15. Сковрцова Е.С., Зубкова Н.З. Характеристика распространённости курения среди старшеклассников Московской области // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2005. – Т.8. – № 1. – С.26-30. [Skvorczoza ES, Zubkova NZ. Charakteristika rasprostranennosti kurenija sredi starsheklassnikov Moskovskoj oblasti [Features of the prevalence of smoking among high school students of the Moscow region]. Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ya [Disease prevention and health promotion]. 2005; 8 (1): 26-30. (In Russ.).]
16. Сковрцова Е.С. Распространённость и основные мотивы курения среди городских старшеклассников в Российской Федерации в 2010-2011 годах // Профилактическая медицина. – 2016. – Т.19. – №1. – С.44-50. [Skvorczoza ES. Rasprostranennost' i osnovny'e motivy kurenija sredi gorodskix starsheklassnikov v Rossijskoj Federacii v 2010-2011 godah [Prevalence and main motives of smoking among urban high school students in the Russian Federation in 2010-2011]. Profilakticheskaya medicina [Preventive medicine]. 2016; 19 (1): 44-50. (In Russ.).] DOI: 10.17116/profmed201619144-50
17. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. Учебник. 2-е издание // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с. [Lisicyn YuP. Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie: uchebnik, 2 izdanie [Public health and healthcare: textbook, 2nd edition]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2010; 210 p. (In Russ.).]
18. Сковрцова Е.С., Коновалов Д.Н. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013619820 AnkProc

- «Факторы риска». Дата гос. регистрации в Реестре программ для ЭВМ 17 октября 2013 г. [Skvorczova ES, Konovalov DN. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlja JeVM № 2013619820 AnkProc «Faktory` riska»; Data gosudarstvennoi registracii v Reestre programm dlja JeVM 17 oktjabrja 2013 goda [Certificate of state registration of the computer program № 2013619820 AnkProc «Risk factors»; Date of state registration in the Register of computer programs October 17, 2013). 2013. (In Russ.)].
19. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017; 389 (10082): 1885-1906. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X
20. Chuanwei Ma, Bo Xi, Zilin Li, Han Wu, Min Zhao, Yajun Liang, Pascal Bovet. Prevalence and trends in tobacco use among adolescents aged 13–15 years in 143 countries, 1999–2018: findings from the Global Youth Tobacco Surveys. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021; 5 (4): 245-255. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30390-4



## МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ И ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

**ЯКОВЛЕВА ЕЛЕНА ВАДИМОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1858-5206, SPIN-код: 5682-6180, очный аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, 443099, ул. Чапаевская, 89. Тел. 89879501189, e-mail: elena130894@mail.ru

**Реферат. Введение.** Ведущим вторичным заболеванием при ВИЧ-инфекции является пневмоцистная пневмония, нередко требующая проведения дифференциальной диагностики с туберкулезом. **Цель исследования** – провести сравнительный анализ клинических особенностей и основных показателей метаболизма железа при диссеминированном туберкулезе легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и выявить потенциальные дифференциально-диагностические маркеры туберкулеза. **Материал и методы.** В исследование были включены две группы пациентов с ВИЧ-инфекцией: 42 пациента с диссеминированным туберкулезом легких и 44 пациента с пневмоцистной пневмонией. Проведен анализ клинико-лабораторных данных, определены основные показатели метаболизма железа: сывороточное железо, гепсидин, ферритин. Статистическая обработка данных проводилась в программе MedCalc 19.2.6. statistical software. **Результаты и их обсуждение.** В группе пациентов с пневмоцистной пневмонией больше доля пациентов с тяжелым состоянием, значительно ниже уровень CD4-лимфоцитов – в 5 раз меньше, чем при диссеминированном туберкулезе легких ( $p < 0,001$ ). Статистически значимые отличия между группами выявлены по гепсидину и сывороточному железу. Медиана по гепсидину в 1,4 раза больше в 1-й группе, чем во 2-й ( $p < 0,001$ ), по сывороточному железу – в 1,5 раза меньше в 1-й группе, чем во 2-й ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочной диссеминацией выявлена большая вероятность туберкулеза при гепсидине более 13810 пг/мл (чувствительность 80,95%, специфичность 75%, ROC AUC 0,854) и при сывороточном железе менее 10 мкмоль/л (чувствительность 85,7%, специфичность 59,1%, ROC AUC 0,733). **Выводы.** При комплексном обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации, имеющих общность анамнестических, клинико-рентгенологических, лабораторных данных и высокую степень подозрения на туберкулез, методом анализа кривых ROC установлено, что пептидный гормон гепсидин имеет наибольшее практическое значение для его дальнейшего разностороннего изучения как потенциального и многообещающего маркера диагностики туберкулеза.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; диссеминированный туберкулез; пневмоцистная пневмония; легочная диссеминация; гепсидин.

**Для ссылки:** Яковлева, Е.В. Метаболизм железа при диссеминированном туберкулезе легких и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Яковлева // Вестник современной клинической медицины. 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.88–94. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).88-94

## IRON METABOLISM IN DISSEMINATED PULMONARY TUBERCULOSIS AND PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

**YAKOVLEVA ELENA V.**, ORCID ID: 0000-0003-1858-5206, SPIN ID: 5682-6180, Postgraduate student, Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, st. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia; e-mail: elena130894@mail.ru

**Abstract. Introduction.** The main disease that complicates HIV is Pneumocystis pneumonia. It often requires differential diagnosis with tuberculosis. **Aim.** The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the clinical features and main indicators of iron metabolism in HIV infection with disseminated pulmonary tuberculosis and Pneumocystis pneumonia and to identify potential differential diagnostic markers of tuberculosis. **Material and methods.** The study included two groups of patients with HIV infection: 42 patients with disseminated pulmonary tuberculosis and 44 patients with Pneumocystis pneumonia. The clinical and laboratory data was carried out, the main indicators of iron metabolism were determined: iron concentration, hepcidin, ferritin. Statistical data processing was performed using the MedCalc 19.2.6 statistical software. **Results and discussions.** In the group of patients with Pneumocystis pneumonia, the proportion of patients with a severe condition is greater, the level of CD4-lymphocytes is significantly lower - 5 times less than in tuberculosis ( $p < 0.001$ ). Statistically significant differences between the groups were found for hepcidin and serum. The median for hepcidin is 1.4 times higher in group 1 than in group 2 ( $p < 0.001$ ), for serum - 1.5 times less in group 1 than in group 2 ( $p < 0.001$ ). In patients with HIV and pulmonary dissemination, a higher probability of tuberculosis was revealed with hepcidin more than 13810 pg/ml (sensitivity 80.95%, specificity 75%, ROC AUC 0.854) and with an iron concentration less than 10  $\mu\text{mol} / \text{L}$  (sensitivity 85.7%, specificity 59.1%, ROC AUC 0.733). **Conclusion.** When examining patients with HIV infection and pulmonary dissemination syndrome who have a common anamnesis, clinical and radiological, laboratory data and a high degree of suspicion of tuberculosis, it was established by the analysis of ROC curves that the peptide hormone hepcidin has the greatest practical value for its further comprehensive study as a potential and a promising marker for the diagnosis of tuberculosis.

**Key words:** HIV infection; disseminated tuberculosis; pneumocystis pneumonia; pulmonary dissemination; hepcidin.

**Введение.** В структуре заболеваемости населения многих стран болезни органов дыхания сохраняют лидирующие позиции [1, 2]. Современная ситуация осложняется высокой заболеваемостью пневмониями у ВИЧ-инфицированных лиц. Наиболее частыми у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются поражения легких с синдромом диссеминации, среди которых преобладает туберкулез [3-5].

Ведущими вторичными заболеваниями при ВИЧ, нередко являющимися первыми проявлениями ВИЧ/СПИДа, были и остаются до настоящего времени пневмонии, вызванные оппортунистической грибковой инфекцией *P. jirovecii* (пневмоцистная пневмония) и специфическим возбудителем *M. tuberculosis* (туберкулез). Многие исследователи подчеркивают клиническую значимость и практическую сложность проведения дифференциальной диагностики пневмоцистной пневмонии и туберкулеза как заболеваний, при каждом из которых возможно развитие синдрома диссеминации [2, 5, 6].

Врачу общей лечебной сети при обследовании пациента с клинической картиной пневмонии необходимо исключить туберкулез как эпидемиологически опасное заболевание для окружающих. Диагноз пневмоцистной пневмонии, как правило, ставится по клинико-рентгенологическим данным, лечение назначается эмпирически [6, 7]. Отмечено, что молекулярно-генетические методы выявления пневмоцист, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, мало доступны в общей лечебной сети. Нередко пневмоцистная пневмония протекает в виде микст-инфекции [6, 7].

Пневмоцистам для развития необходимо высокое содержание кислорода; суммарно патологический процесс, обусловленный *P. jirovecii*, можно разделить на три стадии: отечная, ателектатическая, эмфизематозная [6, 7]. Рентгенологически указанные процессы проявляются в виде двусторонней интерстициальной пневмонии или двусторонней мелкоочаговой пневмонии, в более редких случаях изменения на рентгенограмме отсутствуют [8]. Рентгенологическая картина при диссеминированном туберкулезе легких (ДТЛ) характеризуется двусторонним распространением очаговых теней, а в сочетании с ВИЧ-инфекцией на первом этапе часто выявляется синдром «матового стекла» [5].

Для жизнедеятельности *M. tuberculosis* (МБТ) значимым элементом является железо [9, 10]. Учитывая, что железо также относится к эссенциальным элементам для человека, важное значение имеет определение особенностей нарушений обмена железа при туберкулезе. Обзор литературы за последние 10 лет выявил

различные исследования, посвященные изучению обмена железа и анемии при туберкулезе [11, 12, 13, 14, 15], а также при коинфекции ВИЧ-туберкулез [16, 17, 18]. Опубликованы данные о роли ключевого регулятора метаболизма железа гепсидина как маркера воспаления при туберкулезе [12, 13, 14] и при внебольничных бактериальных пневмониях, но без уточнения возбудителя пневмоний [19]. Снижение пула циркулирующего железа под влиянием повышенной концентрации гепсидина рассматривается как компонент врожденного иммунитета, направленный на ограничение доступности железа для инфекционных агентов [11]. При этом увеличении уровня гепсидина и задержка железа в макрофагах потенциально может усугубить протекание инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами. К этому выводу о влиянии повышения гепсидина сыворотки приходят многие исследователи [11, 12, 17, 20, 21].

Возрастающий в последние годы интерес к гепсидину связан с его двойственной ролью как главного регулятора обмена железа, эссенциального элемента для многих макро- и микроорганизмов, и как положительного реактанта острой фазы воспаления. Связь уровня гепсидина с воспалением при конкретных нозологических единицах позволяет рассматривать его как потенциальный диагностический инструмент. Согласно опубликованным исследованиям, гепсидин сыворотки – это показатель с широким диапазоном значений. При коморбидности ВИЧ-инфекция/туберкулез, к примеру, медиана гепсидина колеблется от 9,3 до 63,7 нг/мл [12, 17, 20, 21]. При этом к настоящему времени нет опубликованных данных о сравнительном исследовании гепсидина при различных клинических формах туберкулеза; а также данных об уровне гепсидина при пневмоцистной пневмонии; чем и объясняется актуальность проведенного исследования.

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ клинических особенностей и основных показателей метаболизма железа при ДТЛ и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и выявить потенциальные дифференциально-диагностические маркеры туберкулеза.

**Материал и методы.** Проведено наблюдательное исследование по типу случай-контроль на базе городской больницы, принимающей ежедневно больных пульмонологического профиля, и противотуберкулезного диспансера. Соответствие принципам этики: все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании; исследование одобрено Комитетом по биоэтике при СамГМУ (протокол № 211 от 7.10.2020). Группа 1 включает 42 пациента с ВИЧ и ДТЛ, подтвержденным положительным резуль-

татом анализа на МБТ. Группа 2 включает 44 пациента с ВИЧ и пневмониями, проявляющимися синдромом диссеминации. Пациентам второй группы по клинико-рентгенологическим и анамнестическим данным диагностирована пневмоцистная пневмония. Методом микроскопии пневмоцисты выявлены в 65,9% (n=29/44) случаев, из них в 86,2% (n=25/29) – микст-инфекция в сочетании с Грам+, Грам- флорой или цитомегаловирусной инфекцией. После назначения специфической терапии (триметоприм-сульфаметоксазол) было отмечено значительное улучшение у всех пациентов данной группы.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 18 лет, отсутствие ВИЧ-инфекции, изменения на рентгенограмме, не соответствующие синдрому диссеминации, прием препаратов железа менее чем за 7 дней до исследования.

Из 42 пациентов с ДТЛ 61,9% пациентов (n=26/42) выявлены в терапевтических отделениях, остальные – в амбулаторном звене. Всем пациентам ставилась кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, трехкратно проводилась микроскопия утренней порции мокроты с окраской по Цилю-Нильсену. При отрицательном результате выполнялась фиброbronхоскопия с исследованием лаважной жидкости. Методом микроскопии по Цилю-Нильсену мокроты или лаважной жидкости КУМ выявлены в 23,8% (n=10/42) случаев, а при помощи метода GeneXpert MTB/RIF положительный результат получен в 100% (n=36/36) проведенных исследований. В каждом случае диагноз ДТЛ выставлен решением врачебной комиссии и подтвержден положительным результатом посева на жидкие среды (Bactec MGIT).

Для исследования сывороточного железа, гепсидина и ферритина производился забор сыворотки крови на 1-3 сутки госпитализации. Определение сывороточного железа и ферритина проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «CobasIntegra 400+» фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария) с применением коммерческих наборов реактивов фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария, Германия). Определение сывороточного железа проведено феррозиновым методом, определение ферритина – иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением. Референтные значения сывороточного железа согласно методике определения 11-28 мкмоль/л для мужчин и 6,6-26 мкмоль/л для женщин; ферритина – 30-400 мкг/л для мужчин и 15-150 мкг/л для женщин. Определение гепсидина проводили методом ИФА набором «ELISA Kit for Hcpidin (Hcp)» (Китай) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» производства «Вектор-Бест» (Россия). Референтные значения по инструкции производителя 600-23300 пг/мл.

Статистическая обработка данных проводилась в программе MedCalc 19.2.6. statistical

software. Нормальность распределения признаков оценена при помощи критерия Шапиро-Уилка. Признаки с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и среднего квадратичного отклонения  $M \pm \sigma$ . Признаки с распределением, отличным от нормального, в виде медианы и квартилей Me (Q1; Q3). Оценка статистической значимости различий в группах проводилась при помощи t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни для количественных показателей и хи-квадрата Пирсона - качественных. Статистически значимыми считали различия между группами при вероятности случайного различия  $p < 0,05$ . Для графического отображения значения показателей были построены ROC-кривые и рассчитаны площади под кривыми (area under the curve, AUC) для количественной интерпретации кривых; далее в скобках указаны 95% доверительные интервалы, т.е. диапазоны значений, внутри которых с вероятностью 95% находится истинное значение показателя.

**Результаты.** Для проведения сравнительного анализа клинических особенностей и лабораторных показателей метаболизма железа сформированы две группы пациентов, сопоставимые по полу, возрасту, рентгенологической картине органов грудной клетки, данным анамнеза и клинической стадии ВИЧ-инфекции. В группе 1 из 42 пациентов 16,7% женщин (n=7) и 83,3% мужчин (n=35). Медиана возраста 39 (35; 44) лет. В группе 2 из 44 пациентов 36,3% женщин (n=16) и 63,6% мужчин (n=28). Медиана возраста 40,4 (36; 43) лет;  $p=0,8456$ . В группе 1 большинство пациентов не работают (81 %, n=34), в группе 2 неработающими являются 52,4% (n=22),  $p=0,047$ . Проживают с семьей 38,1% (n=16) пациентов 1 группы и 71,4% (n=30) пациентов 2 группы,  $p=1,0$ . Злоупотребление алкоголем в анамнезе у 16,7% (n=7) пациентов 1 группы и у 23,8% (n=10) 2 группы ( $p=1,0$ ); курение – у 57,1% (n=24) пациентов 1 группы и у 68,2% (n=30) пациентов 2 группы ( $p=1,0$ ). Потребление инъекционных наркотиков отмечено у 45,2% (n=19) пациентов 1 группы и у 61,9% (n=26) пациентов 2 группы,  $p=0,343$ . Длительность анамнеза по ВИЧ-инфекции: в группе 1 медиана 7,5 (4; 12) лет, в группе 2 медиана 8,5 (7,5; 11) лет ( $p=0,6028$ ). Согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции по Покровскому В.И., в 1 группе 80,9% (n=34) имеют 4В стадию и 19,1% (n=8) – 5 стадию; во 2 группе 72,7% (n=32) – 4В стадию и 27,3% (n=12) – 5 стадию,  $p=0,83$ . АРВТ получает 16,7% (n=7) пациентов в 1 группе и 31,8% (n=14) пациентов во 2 группе,  $p=0,405$ .

При поступлении 21,4% (n=9) пациентов 1 группы имели тяжелое состояние, остальные – средней тяжести; в группе 2 тяжелое состояние у 47,6% (n=20) пациентов, остальные – в состоянии средней тяжести,  $p=0,83$ . Критерии тяжести состояния: температура тела более 38, одышка в покое или при минимальной нагрузке, ЧДД бо-

лее 20 в минуту, пульс более 90 в минуту, сАД менее 100 мм рт.ст., SaO<sub>2</sub> менее 90%, нарушения со стороны ЦНС, кахексия. Ведущими жалобами,

предъявляемыми пациентами обеих групп, была слабость, одышка, кашель, выделение мокроты, повышение температуры тела (табл. 1).

Таблица 1.

### Основные жалобы пациентов при поступлении

Table 1.

#### Main complaints of patients on admission

Жалобы	Группа 1		Группа 2		p*
	n	%	n	%	
Одышка	15	35,7	38	90,5	0,122
Слабость	33	78,6	40	95,2	0,387
Кашель	28	66,7	37	88,1	0,15
Выделение мокроты	18	42,9	35	83,3	0,438
Лихорадка	36	85,7	41	97,6	1,0
Всего, чел.	42	44	-		

\*Принят уровень значимости  $\alpha=0,05$ . Расчет p произведен по методу Пирсона.

Медиана вирусной нагрузки в 1 группе 8241 (687; 59786) копий РНК ВИЧ/мл, во 2 группе – 446330 (58259,5; 1061576,0) копий РНК ВИЧ/мл,  $p<0,0001$ . Медиана количества клеток CD4 в 1 группе 175,5 (127; 265) кл/мл, во 2 группе – 34,5 (13; 57) кл/мл,  $p<0,001$ .

В общем анализе крови статистически значимые отличия между группами выявлены по показателям эритроциты (средний уровень в 1-й группе больше, чем во 2-й в 1,2 раза,  $p<0,001$ ), гемоглобин (средний уровень в 1-й группе больше, чем во 2-й в 1,2 раза,  $p<0,001$ ) и лейкоциты (медиана лейкоцитов в 1-й группе меньше, чем во 2-й в 1,2 раза,  $p=0,039$ ) (табл. 2).

В сыворотке крови пациентов обеих групп дополнительно определены ферритин и гепсидин – вещества, имеющие двойственную роль маркеров воспаления и показателей метаболизма железа, а также уровень сывороточного железа (табл. 2). Статистически значимые отличия между группами выявлены по гепсидину и сывороточному железу. Медиана по гепсидину в 1,4 раза больше в 1-й группе, чем во 2-й ( $p<0,001$ ), по сывороточному железу – в 1,5 раза меньше в 1-й группе, чем во 2-й ( $p<0,001$ ). Медиана ферритина сыворотки оказалась в 1,77 раз больше во 2-й группе, чем в 1-й, но отличие не имеет статистической значимости ( $p=0,384$ ).

Таблица 2.

### Общий анализ крови и показатели обмена железа в группах

Table 2.

#### General analysis of blood and indicators of iron metabolism in the groups

Показатели	Группа 1	Группа 2	p*
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,2 $\pm$ 0,67	3,44 $\pm$ 0,64	<b>p&lt;0,001</b>
Гемоглобин, г/л	122,26 $\pm$ 17,6	105,73 $\pm$ 18,4	<b>p&lt;0,001</b>
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,5 (4,3; 7,0)	6,8 (4,65; 9,1)	<b>p=0,039</b>
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	182 (123; 265)	221,5 (180; 242)	p=0,092
СОЭ, мм/ч	31,3 $\pm$ 13,4	31,7 $\pm$ 13,6	p=0,894
Гепсидин, пг/мл	14670 (12065; 62010)	10442 (7505; 14175)	<b>p&lt;0,001</b>
Ферритин, мкг/л	248,55 (150,3; 746)	440,15 (175,7; 763)	p=0,384
Fe сыворотки, мкмоль/л	7,25 (5,2; 9,3)	10,9 (7,4; 17,1)	<b>p&lt;0,001</b>

\*Принят уровень значимости  $\alpha=0,05$ . Значение p определено согласно U-критерию Манна-Уитни.

В соответствии с полученными данными были построены ROC-кривые показателей сывороточное железо, ферритин, гепсидин. В качестве переменной состояния была принята бинарная пере-

менная (туберкулез – «1»; туберкулеза нет – «0»). Оценка ROC-кривых и сравнение площадей под кривыми позволяет определить гепсидин как наиболее прогностически значимый показатель (Рис. 1).

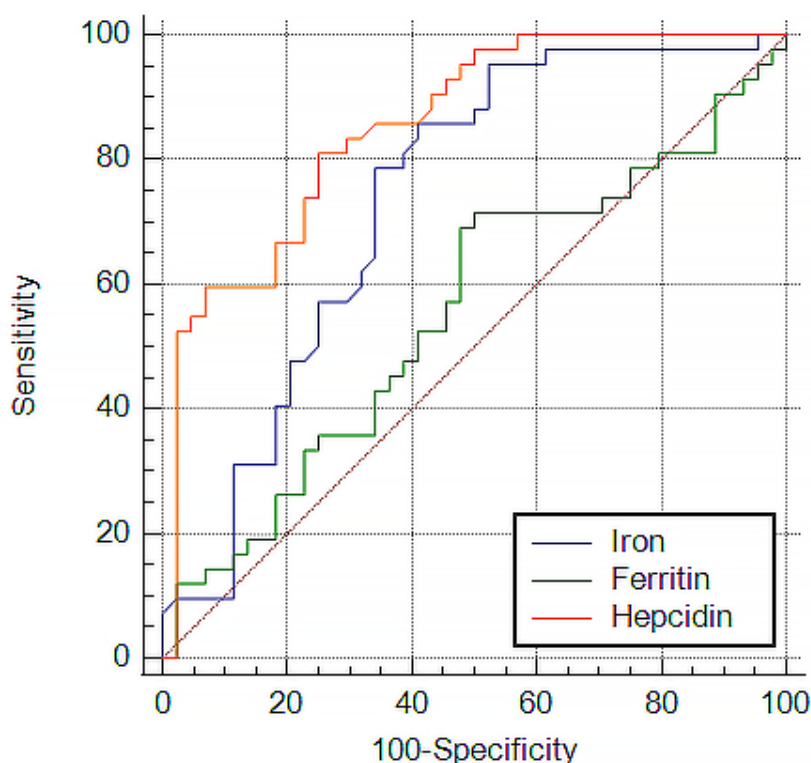


Рисунок 1. Кривые ROC для показателей сывороточное железо, ферритин, гепсидин.  
Figure 1. ROC curves for indicators of serum iron, ferritin, hepcidin.

ROC AUC для сывороточного железа 0,733 (95% ДИ 0,627–0,823), что соответствует хорошему прогностическому потенциалу. Пороговое значение для выявления туберкулеза  $\leq 10$  мкмоль/л, чувствительность 85,7% и специфичность 59,1%. ROC AUC для гепсидина 0,854 (95% ДИ 0,761–0,921), что соответствует высокому прогностическому потенциалу. Пороговое значение для выявления туберкулеза  $>13810$  пг/мл, чувствительность 80,95% и специфичность 75%. ROC AUC для ферритина 0,555 (95% ДИ 0,444–0,662), что соответствует неудовлетворительному прогностическому потенциалу.

**Обсуждение.** В обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией, поступающих в пульмонологическое отделение с пневмониями, проявляющимися синдромом легочной диссеминации, часто возникает вопрос дифференциальной диагностики с туберкулезом. Общность анамнеза, данных физикального обследования, отсутствие патогномичных симптомов, отрицательные в большинстве случаев результаты микроскопии мокроты и/или лаважной жидкости по Цилю-Нильсону и низкая доступность быстрого выполнения молекулярно-генетических методов на туберкулез в общей лечебной сети создают объективные трудности при высокой настороженности по туберкулезу. При этом для определения маршрутизации пациента на первом этапе диагностического поиска важно именно исключение

туберкулеза, и только следующий этап – уточнение возбудителя пневмонии. В данном обсервационном исследовании по типу случай-контроль представлен сравнительный анализ клинических особенностей и основных показателей метаболизма железа (гепсидина, ферритина, сывороточного железа) в условиях ВИЧ-инфекции при ДТЛ и пневмоцистной пневмонии, а также уровня CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузки, параметров общего анализа крови.

В группе пациентов с пневмоцистной пневмонией больше доля пациентов с тяжелым состоянием, значительно ниже уровень CD4-лимфоцитов – в 5 раз меньше, чем при ДТЛ ( $p < 0,001$ ). Статистически значимых отличий между группами по уровню ферритина, положительного реактанта острой фазы воспаления, не выявлено ( $p = 0,384$ ).

В сыворотке крови пациентов обеих групп определен биомаркер гепсидин, потенциальная прогностическая ценность которого в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией ранее была показана в исследованиях Kerkhoff A.D. et al, 2016 и Minchella P.A. et al, 2014 [20, 21]. В нашем исследовании у пациентов с ВИЧ и легочной диссеминацией выявлена большая вероятность туберкулеза при гепсидине более 13810 пг/мл (чувствительность 80,95%, специфичность 75% и соответствующая ROC AUC 0,854).

Повышение уровня гепсидина в ответ на воспаление под действием провоспалительных цитокинов приводит к снижению внеклеточного пула железа посредством интернализации ферропортина, экспортера железа из энтероцитов и макрофагов [22, 23]. Существует гипотеза, что доступность железа регулируется по-разному в зависимости от патогена и его локализации в организме хозяина [24]. В нашем исследовании у пациентов с ВИЧ и легочной диссеминацией при сывороточном железе менее 10 мкмоль/л выявлена большая вероятность туберкулеза (чувствительность 85,7%, специфичность 59,1% и соответствующая ROC AUC 0,733).

**Заключение.** При комплексном обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией и синдромом легочной диссеминации, имеющих общность анамнестических, клинико-рентгенологических, лабораторных данных и высокую степень подозрения на туберкулез, методом анализа кривых ROC установлено, что пептидный гормон гепсидин имеет наибольшее практическое значение для его дальнейшего разностороннего изучения как потенциального и многообещающего маркера диагностики туберкулеза.

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

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Автору принадлежит разработка концепции, дизайна исследования и написание рукописи. Автор не получал гонорар за исследование.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность научному руководителю, докт. мед. наук, профессору Бородулиной Елене Александровне за помощь в разработке концепции исследования, значимые замечания и важнейшие советы при проведении исследования и оформлении данной статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Противоречия в представлениях об интерстициальных заболеваниях легких // Доктор.Ру. – 2013. – № 8 (86). – С.41-45. [Ilkovich MM, Novikova LN, Ilkovich YM. Protivorechiya v predstavleniyah ob interstitsial'nyh zabolevaniyah legkih [Contradictions in the concept of interstitial lung disease]. Doktor Ru [Doktor Ru]. 2013; 8 (86): 41-45. (In Russ.)].
2. Wallis A, Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. BMJ. 2015; 7: 70-72. DOI: 10.1136/bmj.h2072.
3. Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Инькова А.Т. Туберкулез легких у больных ВИЧ-ин-

фекцией // Врач. – 2020. – № 31 (1). – С.37-43. [Borodulina EA, Vdoushkina ES, In'kova AT. Tuberkulez legkih u bol'nyh VICH-infekciej [Pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection]. Vrach [Doctor]. 2020; 31 (1): 37-43. (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-07/>

4. Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Мишина А.В. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор) // Consilium Medicum. – 2018. – Vol. 20 (3). – С.8-13. [Mishin VY, Ergeshov AE, Mishina AV. Diagnostika i differencial'naya diagnostika disseminirovannyh porazhenij legkih u bol'nyh s VICH-infekciej (obzor) [Diagnostics and differential diagnosis of disseminated lung lesions in patients with HIV infection (review)]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2018; 20 (3): 8-13. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753\_20.3.8-13.
5. Винокуров А.С., Соколина И.А., Винокурова О.О. Клинико-рентгенологические особенности лимфогенной диссеминации при туберкулезе легких // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – № 101(4). – С. 253-262 [Vinokurov AS, Sokolina IA, Vinokurova OO. Kliniko-rentgenologicheskie osobennosti limfogennoj disseminacii pri tuberkuleze legkih [Clinical and radiological features of lymphogenous dissemination in pulmonary tuberculosis]. Vestnik rentgenologii i radiologii [Bulletin of radiology and radiology]. 2020; 101 (4): 253-262. (In Russ.)].
6. Ермак Т.Н. Пневмоцистоз // в книге: ВИЧ-инфекция и СПИД : национальное руководство, под ред. В. В. Покровского. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С.189-197. [Yermak TN. Pnevmozystoz; v knige: VICH-infektsiya i SPID: natsional'noye rukovodstvo pod redakciey VV Pokrovskogo [Pneumocystosis; in the book: HIV infection and AIDS: national guidelines, VV Pokrovsky ed]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2020; 2: 189-197. (In Russ.)].
7. Михайлова Н.Р., Ермак Т.Н., Михайловский А.М. Пневмоцистная пневмония и генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. – 2013. – № 85 (11). – С.67-68. [Mikhailova NR, Ermak TN, Mikhailovsky AM. Pnevmozystnaya pnevmoniya i generalizovannyj tuberkulez u bol'nyh VICH-infekciej [Pneumocystis pneumonia and generalized tuberculosis in patients with HIV infection]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]. 2013; 85 (11): 67-68. (In Russ.)].
8. Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – № 14 (1). – С.13–20 [Borovitsky VS.

- Pnevmocistnaya pnevmoniya; Etiologiya, patogenez, klinika, diferencial'naya diagnostika, lechenie [Pneumocystis pneumonia; Etiology, pathogenesis, clinical picture, differential diagnosis, treatment]. Problemy medicinskoj mikologii [Problems of medical mycology]. 2012; 14 (1): 13–20. (In Russ.).
9. Лямин А.В., Халиулин А.В., Исмагуллин Д.Д., и др. Железо как эссенциальный фактор роста микобактерий // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2016. – № 18 (5). – С.320-327. [Lyamin AV, Khaliulin AV, Ismatullin DD et al. Zhelezo kak essencial'nyj faktor rosta mikobakterij [Iron as an essential growth factor for mycobacteria]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk [Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]. 2016; 18 (5): 320-327. (In Russ.).]
  10. Sritharan M. Iron Homeostasis in Mycobacterium tuberculosis: Mechanistic Insights into Siderophore-Mediated Iron Uptake. J Bacteriol. 2016; 2: 18-22. DOI: 10.1128/JB.00359-16.
  11. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Терентьева О.Р. Особенности обмена железа при туберкулезе // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – № 99 (3). – С.58-66. [Abdullaev RY, Komissarova OG, Terentyeva OR. Osobennosti obmena zheleza pri tuberkuleze [Features of iron metabolism in tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2021; 99 (3): 58-66. (In Russ.).] DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-3-58-66.
  12. Hella J, Cercamondi CI, Mhimbira F, et al. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin. PLoS One 2018; 13 (4): e0195985. DOI: 10.1371/journal.pone.0195985. eCollection2018.
  13. Abreu R, Essler L, Loy A et al. Heparin inhibits intracellular Mycobacterium tuberculosis bacterial replication by reducing iron levels in human macrophages. Sci Rep. 2018; 8 (1): 72-96. DOI: 10.1038/s41598-018-25480-y.
  14. Tashiro K, Yamamoto M, Ushio R, et al. Hepcidin exerts a negative immunological effect in pulmonary tuberculosis without HIV co-infection, prolonging the time to culture-negative. Int J Infect Dis. 2019; 86: 47-54. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.023.
  15. Minchella PA, Donkor S, et al. Iron homeostasis and progression to pulmonary tuberculosis disease among household contacts. Tuberculosis. 2015; 95 (3): 288-293. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.042. Epub 2015 feb 24.
  16. Kerkhoff AD, Meintjes G, Opie J, et al. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. Int J Tuberc Lung Dis. 2016; 20 (2): 193-201. DOI: 10.5588/ijtld.15.0558.
  17. Wisaksana R, de Mast Q, Alisjahbana B, et al. Inverse relationship of serum hepcidin levels with CD4 cell counts in HIV-infected patients selected from an Indonesian prospective cohort study. PLoS One. 2013; 8 (11): e79904. DOI: 10.1371/journal.pone.0079904.
  18. Майорова М.О., Пьянцова Т.В. Особенности гемограммы у лиц с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 4 (4). – С.49-53. [Mayorova MO, Pyanzova TV. Osobennosti gemogrammy u lic s tuberkulezom na fone VICH-infekcii [Features of hemogram in persons with tuberculosis on the background of HIV infection]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2015; 4 (4): 49-53. (In Russ.).] DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-4-49-53
  19. Никитин Ю.Е., Никитин Е.Н., Шкляев А.Е. Клиническое значение гепцидина при внебольничной пневмонии, осложненной анемией // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С.162-167. [Nikitin YE, Nikitin EN, Shklyaev AE. Klinicheskoe znachenie gepcidina pri vnebol'nichnoj pnevmonii, oslozhennoj anemiej [Clinical significance of hepcidin in community-acquired pneumonia complicated by anemia]. Prakticheskaya medicina [Practical medicine]. 2014; 3 (79): 162-167. (In Russ.).]
  20. Kerkhoff AD, Meintjes G, Burton R, et al. Relationship Between Blood Concentrations of Hepcidin and Anemia Severity, Mycobacterial Burden, and Mortality Among Patients With HIV-Associated Tuberculosis. J Infect Dis. 2016; 213 (1): 61-70. DOI: 10.1093/infdis/jiv364. Epub 2015 Jul 1.
  21. Minchella PA, Armitage AE, Darboe B et al. Elevated hepcidin at HIV diagnosis is associated with incident tuberculosis in a retrospective cohort study. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18 (11): 1337-1349. DOI: 10.5588/ijtld.14.0143.
  22. Tandara L, Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. Biochem Med. 2012; 22: 311–328. DOI: 10.11613/bm.2012.034.
  23. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. Nat Rev Immunol. 2015; 15 (8): 500–510. DOI: 10.1038/nri3863.
  24. Harrington-Kandt R, Stylianou E, Eddowes LA, et al. Hepcidin deficiency and iron deficiency do not alter tuberculosis susceptibility in a murine Mtb infection model. PLoS One. 2018; 13 (1): e0191038. DOI: 10.1371/journal.pone.0191038

## ГИПЕРУРИКЕМИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК, СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

**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

**НАУМОВА АСЕЛЬ ЯВДАТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-9963-9466; студентка 6 курса лечебного факультета, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-999-156-17-87, e-mail: vahitovaasel@gmail.com

**ФАТЫХОВ РЕНАТ ГАБДУЛЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; начальник Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан» Т, Россия, 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, тел. +7(843)291-26-84, e-mail: fatyhov.renat2011@yandex.ru

**АМИРОВА РЕНАТА НАИЛЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6867-3648; начальник отдела сопровождения программ личного страхования, врач-эксперт Казанского филиала АО «СОГАЗ», Россия, Казань, тел. +7-903-307-99-47, e-mail: renata1980@mail.ru

**Реферат. Введение.** В последние десятилетия гиперурикемии уделяется повышенное внимание по причине широкого распространения данной патологии в популяции (16,8%), наличия связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также многообразия её клинических последствий. **Цель исследования** – обзор актуальных данных, посвященных причинам гиперурикемии, ее влиянию на сердечно-сосудистый риск, клиническим аспектам, а также современному взгляду на терапию, в том числе и бессимптомной гиперурикемии. **Материал и методы.** Осуществлен обзор актуальных медицинских публикаций в иностранной и отечественной литературе за последние 5 лет. **Результаты и их обсуждение.** Увеличение уровня мочевой кислоты может возникать в результате особенностей диеты, приема некоторых медикаментов, нарушения выведения мочевой кислоты, в том числе из-за нарушения функция почек и/или повышенного образования и других причин. Гиперурикемия представляет собой основную причину подагры, которая может проявляться в виде острого подагрического артрита, хронического тофусного артрита, уратной нефропатии и заболеваний других органов и систем. Современные исследования доказывают, что повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови связано с ростом сердечно-сосудистого риска, выступая в качестве независимого предиктора артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек. Лечение ингибиторами ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат) способно снижать гиперурикемию, улучшая течение и прогноз подагры, ишемических и сосудистых заболеваний. Поскольку данные об эффективности уратснижающей терапии остаются противоречивыми, на данный момент эти препараты не показаны для рутинного профилактического лечения у пациентов без симптомов подагры. В 2018 г. был предложен алгоритм по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией, однако он нуждается в проверке в рандомизированных проспективных клинических исследованиях. **Выводы.** Классические проявления гиперурикемии, такие как подагра и поражение почек, остаются в настоящее время основными показаниями для назначения уратснижающей терапии. Одновременно с этим доказанное многочисленными исследованиями увеличение сердечно-сосудистого риска при гиперурикемии требует особого внимания и снижения очень высокого и высокого риска, в том числе, с применением гипоурикемической терапии. Окончательное решение о необходимости фармакологического лечения пациентов с бессимптомной гиперурикемией ингибиторами ксантиноксидазы принимается индивидуально, при этом диета и изменение образа жизни остаются основной и неотъемлемой частью терапии. Продолжается разработка алгоритмов и показаний к назначению уратснижающей терапии. Рекомендации по медикаментозной терапии гиперурикемии возможны лишь после проведения крупных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, риск сердечно-сосудистых заболеваний, подагра, уратснижающая терапия, ингибиторы ксантиноксидазы.

**Для ссылки:** Гиперурикемия: клинические последствия, сердечно-сосудистый риск, современный подход к терапии / Н.Б. Амиров, А.Я. Наумова, Р.Г. Фатыхов, Р.Н. Амирова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.95–106. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).95-106



# HYPERURICEMIA: CLINICAL CONSEQUENCES, CARDIOVASCULAR RISK, MODERN APPROACH TO THERAPY

**AMIROV NAIL B.**, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; D. Med. Sci., professor of the Department of outpatient therapy 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

**NAUMOVA ASEL YA.**, ORCID ID: 0000-0002-9963-9466; 6th year student of the medical Faculty, Department of outpatient therapy and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, st. Butlerova, 49, tel. +7-996-952-51-22, e-mail: vahitovaasel@gmail.com

**FATYKHOV RENAT G.**, ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; the Head of the Clinical Hospital of the 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

**AMIROVA RENATA N.**, ORCID ID: 0000-0001-6867-3648; head of the personal insurance programs support department, doctor-expert of the Kazan branch of SOGAZ JSC, Russia, Kazan, тел. +7-903-307-99-47; e-mail: renata1980@mail.ru

**Abstract. Introduction.** In recent decades, increased attention has been paid to hyperuricemia due to the widespread prevalence of this pathology in the population (16.8%), the presence of a connection with the risk of developing cardiovascular diseases, as well as the variety of its clinical consequences. **Aim.** A review of current data on the causes of hyperuricemia, clinical aspects, the effect of hyperuricemia on cardiovascular risk, and the current view of therapy, including asymptomatic hyperuricemia. **Material and methods.** The review carried out topical medical publications in foreign and domestic literature on this issue, accumulated at the present time. **Results and discussion.** An increase in uric acid level can occur as a result of inaccuracies in the diet, taking certain medications, impaired excretion of uric acid due to impaired renal function and other reasons. Hyperuricemia is the main cause of gout, which can manifest itself as acute gouty arthritis, chronic tophaceous arthritis, urate nephropathy, and other diseases. Modern research shows that an increase in serum uric acid concentration is associated with an increased cardiovascular risk. Acting as an independent predictor of arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, chronic kidney disease. Treatment with xanthine oxidase inhibitors (allopurinol, febuxostat) can affect hyperuricemia, gout, and various forms of ischemic and vascular damage. As evidence of the efficacy of urate-lowering therapy remains controversial, these drugs are not currently indicated for routine prophylactic treatment in patients without gout symptoms. In 2018, specialists in the field of hyperuricemia proposed an algorithm for the management of patients with asymptomatic hyperuricemia. However, the algorithm is not recommended for everyday practice due to further research's need to verify it. **Conclusion.** Classic manifestations of hyperuricemia such as gout and kidney damage remain the main indications for urate-lowering therapy. At the same time, the increased cardiovascular risk in hyperuricemia, proven by numerous studies, requires special attention in treating patients with comorbid pathology. Diet and lifestyle changes remain an integral part of therapy. The final decision on the need for pharmacological treatment of patients with asymptomatic hyperuricemia with xanthine oxidase inhibitors is made individually. The development of algorithms and indications for the appointment of urate-lowering therapy continues. Recommendations for drug therapy for hyperuricemia are only possible after large, double-blind, placebo-controlled, randomized trials.

**Key words:** hyperuricemia; the risk of cardiovascular disease; gout, urate-lowering therapy; xanthine oxidase inhibitors.

**For reference:** Amirov NB, Naumova AY, Fatykhov RG, Amirova RN. Hyperuricemia: clinical consequences, cardiovascular risk, modern approach to therapy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 95–106. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).95-106.

**Введение.** Одна из проблем, связанных с гиперурикемией (ГУ) – это отсутствие единого мнения по поводу диапазона её нормальных значений. Практическая ценность определения уровней мочевой кислоты в крови заключается в значениях концентрации мочевой кислоты (МК) выше 404 мкмоль/л (6,8 мг/дл), поскольку это точка растворимости урата, измеренная с использованием автоматизированных ферментативных методов в лабораториях. Нормальные показатели уровня МК в крови зависят от пола и возраста. В норме концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови составляет у детей до 14 лет: 120 – 320 мкмоль/л.; у женщин: 150 – 360 мкмоль/л.; у мужчин: 210 – 420 мкмоль/л [1]. Примечательно, что в пределы нормального содержания МК у мужчин входят значения, превышающие точку растворимости урата.

Распространенность ГУ в популяции является высокой и составляет по данным исследования ЭССЕ-РФ в 2014 г., 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин), что сопоставимо с распространенностью бронхиальной астмы в РФ [2]. МК – это конечный продукт, образующийся в результате обмена пуринов, а также пуриновых нуклеозидов, из которых образованы аденозинтрифосфат и подобные соединения [3]. Пурины метаболизируются ксантиндегидрогеназой или ксантиноксидазой с образованием МК. Ксантиноксидаза участвует в двух стадиях образования мочевой кислоты: превращение гипоксантина в ксантин, а затем ксантина в мочевую кислоту [4]. У большинства млекопитающих фермент печени уриказы расщепляет МК до аллантаина, который легче выводится из организма. Однако ген, отвечающий за выработку уриказы, в человеческом

организме нефункционален. В результате этого в сыворотке крови человека регистрируются более высокие и подверженные колебаниям значения МК по сравнению с уровнем МК в организме животных [3]. Две трети МК, циркулирующей в организме, в неизменном виде подвергаются почечной экскреции, оставшаяся одна треть МК под воздействием кишечных бактерий метаболизируется в кишечнике [5]. В нормальном состоянии процессы синтеза и выделения МК сбалансированы, однако нарушения в обмене МК могут приводить к гиперурикемии, которая связана с многочисленными последствиями, в том числе с развитием подагры, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенное внимание уделяется связи гиперурикемии с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как коррекция этого состояния потенциально может приводить к улучшению показателей сердечно-сосудистых исходов и снижению смертности. [6]. В российские клинические рекомендации по артериальной гипертензии с 2018 г. уровень МК  $\geq 360$  мкмоль/л у женщин и  $\geq 420$  мкмоль/л у мужчин внесен как фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ [7].

**Цель настоящей работы** – обзор актуальных данных, посвященных причинам гиперурикемии, клиническим аспектам, влиянию гиперурикемии на сердечно-сосудистый риск, а также современному взгляду на терапию этого состояния.

**Материал и методы.** Осуществлен обзор актуальных публикаций за последние 5 лет отечественной и зарубежной литературы, посвященных риску развития сердечно-сосудистых заболеваний при повышении уровня мочевой кислоты в сыворотке или плазме крови.

**Результаты и их обсуждение. Причины гиперурикемии.** Основной причиной гиперурикемии является нарушение выведения МК, однако в 10% случаев ГУ развивается вследствие избыточного образования МК [8]. Экскреция МК почками является сложным процессом, включающим клубочковую фильтрацию, реабсорбцию и секрецию на различных участках нефрона. Примерно 91–95% отфильтрованных уратов реабсорбируется в проксимальных канальцах. Реабсорбция является ключевым фактором, лежащим в основе сравнительно высоких уровней циркулирующих уратов, и в первую очередь, опосредована транспортерами, которые обменивают внутриклеточные анионы на ураты. К настоящему времени идентифицированы три транспортера уратов: транспортер уратов 1 (URAT1), транспортер глюкозы 9 (GLUT9) и кассета связывания АТФ, подсемейство G 2 (ABCG2). Эти переносчики играют решающую роль в обратном захвате и секреции уратов, и их дисфункция является основной причиной гиперурикемии. Среди них дисфункция экспортера ABCG2 является более частой причиной гиперурикемии, поскольку действует как на почки, так и на систему желудочно-кишечного трак-

та. Кроме того, гиперурикемия также может развиваться из-за повышенного образования мочевой кислоты. Усиленный распад клеток вследствие хронического алкоголизма, гемобластозов, парапротеинемий, хронического гемолиза, проведения противоопухолевой терапии; приема некоторых лекарственных препаратов, диеты с высоким содержанием пуринов способствует повышенной выработке уратов [9]. К увеличению продукции МК в организме также приводят генетически обусловленная более высокая активность синтетазы фосфорибозилпирофосфата и дефицит гипоксантинфосфорибозилтрансферазы [10].

**Клинические последствия гиперурикемии.** Одно из самых известных заболеваний, возникающих вследствие нарушения пуринового обмена и накопления МК в организме – подагра. Заболеваемость подагрой в различных популяциях составляет от 5 до 70 случаев на 1000 населения в год [11]. Заболевание может проявляться в виде гиперурикемии, приступов острого артрита (зачастую моноартрита), образования подагрических тофусов в околосуставных и других тканях, кристаллизации уратов в интерстициальной ткани почек, мочекаменной болезни. Естественное течение подагры включает в себя последовательные стадии: бессимптомную гиперурикемию, острый подагрический артрит, межприступный период и хроническую тофусную подагру. В классическом представлении типичным симптомом подагры считается острый моноартрит, чаще в дебюте поражается первый плюснефаланговый сустав. Кристаллы моноурата натрия являются триггером острого артрита, запуская ряд иммунных реакций. Фагоцитоз кристаллов индуцирует активацию внутриклеточных инфламмасом, в результате чего синтезируется широкий спектр провоспалительных цитокинов, хемокинов [12]. Индуцировать приступ может любой фактор, вызывающий резкое колебание концентрации МК, причем значение имеет как её повышение, так и снижение. Наибольшее влияние имеют следующие причины: пребывание на стационарном лечении, медикаменты, хирургические вмешательства, переизбыток мясной пищи, употребление спиртных напитков, инфекционные заболевания, стрессовые состояния, травмы, голодание. Хроническая подагра представляет собой полиартрит с постоянной неинтенсивной болью, острым или подострым воспалительным процессом, характеризуется появлением тофусов (скопление кристаллов моногидрата моносодиевой соли мочевой кислоты) [13].

**Мочевая кислота и сердечно-сосудистый риск.** ГУ длительное время рассматривалась в качестве независимого спутника ССЗ или их последствия, однако на сегодняшний день многочисленные исследования доказывают, что ГУ имеет большее количество клинических проявлений помимо индуцирования подагры. Уже на рубеже 60-х годов прошлого столетия появи-

лась определенная доказательная база, устанавливающая зависимость риска ССЗ от высокого уровня МК. В последние годы множество авторов подтверждает, что уровни МК на верхних границах нормы существенно повышают вероятность развития ССЗ, хронической болезни почек, а также диабета 2 типа [14–17]. С другой стороны, менделевский рандомизированный анализ в двух датских когортах, направленный на изучение генетических полиморфизмов в гене SLC2A9 (отвечающем за реабсорбцию уратов через GLUT9) не подтвердил причинно-следственную связь между гиперурикемией и ССЗ [18]. Однако в данном случае невозможность установить прямую причинно-следственную связь следует интерпретировать с осторожностью, поскольку важную роль в экспрессии генов могут занимать эпигенетические факторы, а альтернативные биохимические пути, такие как метаболизм фруктозы, способны влиять на уровни МК независимо от генетической экспрессии переносчиков уратов.

Несколько эпидемиологических исследований показали J-образную связь между повышенным уровнем МК и сердечно-сосудистыми заболеваниями, указывая на то, что как низкие (<5,6 мг/дл у мужчин и <4,3 мг/дл у женщин), так и высокие (>7,1 мг/дл у мужчин и >5,5 мг/дл у женщин) уровни МК увеличивают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Это может быть связано с тем, что в физиологических концентрациях МК играет роль антиоксиданта.

В перекрестном исследовании, в котором приняли участие более 90 000 человек, посетивших Международную больницу Святого Луки для проверки здоровья, после исключения пациентов, принимавших гипотензивные и антигиперурикемические препараты и корректировки анализа в соответствии с возрастом, индексом массы тела, дислипидемией, диабетом, курением и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), было выявлено, что повышение уровней мочевой кислоты в сыворотке на 1 мг/дл увеличивало распространенность артериальной гипертензии в 1,2 раза. Кроме того, квартильное исследование уровней мочевой кислоты в сыворотке показало, что группа с наивысшими уровнями мочевой кислоты в сыворотке имела 1,7- и 3,4-кратное повышение распространенности артериальной гипертензии у пациентов мужского и женского пола, соответственно, по сравнению с группой с самым низким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови [20].

Связь гиперурикемии и сердечной недостаточности также была установлена в нескольких исследованиях. В недавнем анализе, проведенном в рамках американской национальной программы социального исследования NHANES, сообщалось, что распространенность ГУ составляет около 50% у пациентов с диагностированной сердечной недостаточностью [21]. Недавние результаты крупного эпидемиологического исследования URRAN показывают, что уровень

МК связан со значительно повышенным риском сердечной недостаточности (ОШ 1,65 [95% ДИ: 1,28–2,11]), сердечной недостаточности со смертельным исходом (ОШ 1,65 [95% ДИ: 1,28–2,11]), общей смертности (ОШ 1,53 [95% ДИ: 1,21–1,93]) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 2,08 [95% ДИ: 1,15–2,97]) [22].

J. Padda et al. (2021) ссылаются на Роттердамское (2006) когортное исследование с участием 4385 человек где было обнаружено, что мочевая кислота является сильным фактором риска инсульта (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675740/>) и исследование, проведенное Chamorro и др. (2014) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703208/>), где пришли к выводу о положительном эффекте повышенной концентрации МК на исход у пациентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ). В то же время существует гораздо больше исследований, которые показали ухудшение результатов у пациентов с ОИИ с повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке [23]. Эти противоречивые данные требуют дополнительных исследований. Тем не менее, когортное исследование с большим числом наблюдений (900 случаев), проведенное в 2020 г., проанализировало взаимосвязь между гиперурикемией и ишемическим инсультом. Исследование не только подтвердило, что гиперурикемия является фактором риска ОИИ, но также показало, что тяжесть артериальной гипертензии и её резистентность могут опосредовать влияние гиперурикемии на инсульт [24].

В проспективном когортном исследовании, в котором проверялась связь между ГУ и кальцификацией коронарных артерий, результаты продемонстрировали, что гиперурикемия – независимый фактор риска субклинического атеросклероза [25]. Zuo и др. выполнили метаанализ 14 проспективных исследований с участием 341 389 взрослых участников. Они сообщили, что риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) был выше у пациентов с гиперурикемией (ОШ: 1,14 [95% ДИ: 1,06–1,23]). Примечательно, что общие риски ИБС и смертности от всех причин увеличивались на 20% и 9% у женщин и мужчин, соответственно, на каждый 1 мг/дл повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке [26]. Таким образом, гиперурикемия увеличивала риск смерти от ИБС в большей степени у женщин, чем у мужчин. Кроме того, Ли и др. сообщили, что метаанализ 29 проспективных когортных исследований (N = 958410) показал, что гиперурикемия была связана с повышенным риском заболеваемости ИБС (ОШ 1,13 [95% ДИ: 1,05–1,21]) и смертностью (ОШ 1,27 [95% ДИ: 1,16 –1,39]). В этом отчете риск ИБС также был выше у женщин; риск смерти от ИБС на каждый 1 мг/дл увеличения мочевой кислоты составлял 1,02 у мужчин и 2,44 у женщин [27]. Наиболее вероятное объяснение более высокого риска развития сердечно-сосудистых событий у женщин по сравнению

с мужчинами состоит в том, что метаболизм МК контролируется генетически, и существуют гендерные различия в функциях данных генов. Другой причиной полученных данных, возможно, являются изменения в организме женщины во время менопаузального статуса [28].

Таким образом, эпидемиологические и экспериментальные данные подтверждают гипотезу о том, что высокие уровни МК в сыворотке могут предопределять развитие гипертонической болезни, а также занимают важное значение в развитии сердечно-сосудистых событий.

#### **Мочевая кислота и ХБП**

Было проведено большое количество исследований для изучения влияния МК на прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). В то время как в одних исследованиях сообщалось, что МК оказывает значительное отрицательное влияние на почечные исходы, в других было обнаружено, что МК не оказывает эффекта [17]. Популяционное когортное исследование с участием 3605 человек, за которыми наблюдали в течение 5 лет, показало, что участники со стойкой гиперурикемией имели значительно более высокий риск развития ХБП, чем пациенты с низким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови. Метаанализ 25 453 пациентов с ХБП показал, что пациенты с самым высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови имели значительно более высокий риск смерти (ОШ 1,52 [95% ДИ: 1,33–1,73]) по сравнению с пациентами с самым низким уровнем. Кроме того, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке на 1 мг/дл было связано с повышением риска смертности на 8% (ОШ 1,08 [95% ДИ: 1,04–1,11]) [17]. С другой стороны, несколько обсервационных исследований не смогли выявить значимую связь уровня МК с ХБП. В исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease), в котором участвовало 840 субъектов с СКФ от 13 до 55 мл/мин в течение периода до 3,5 лет исходный уровень МК не был связан с прогрессированием ХБП. В исследовании Cardiovascular Health Study наблюдали за когортой из 4610 субъектов в среднем 6,6 лет, и не обнаружили связи между гиперурикемией и возникновением ХБП, хотя связь с прогрессированием ХБП была умеренной [29]. В то же время имеются данные, подтверждающие, что терапия, направленная на снижение уровня МК, может положительно воздействовать на лечение АГ, а также замедлять прогрессирование ХБП [1]. Существует несколько причин наблюдаемой вариабельности результатов уратснижающей терапии при ХБП в клинических исследованиях. Одно из объяснений заключается в том, что уратснижающая терапия не дает постоянного преимущества у всех пациентов с ХБП. С другой стороны, доступные исследования очень разнородны с точки зрения изучаемой популяции с разными средними возрастными и стадиями ХБП включенных пациентов. Кроме того, исследования различаются

по профилю сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа, а также по полученной дозе препарата и продолжительности лечения; многие из исследований не являются рандомизированными клиническими испытаниями.

**Патогенетические аспекты влияния гиперурикемии на сердечно-сосудистую систему.** Исследования на животных показали, что ГУ вызывает гипертензию через активацию воспалительных процессов, которые имеют множество эффектов, включая задержку натрия и сужение сосудов, что, в свою очередь, приводит к гипертонии [30]. Одним из основных механизмов, посредством которого гиперурикемия приводит к артериальной гипертензии и ХБП, может быть активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [31]. В условиях ишемии или из-за повреждения тканей прооксидантный эффект МК способствует перекисному свободнорадикальному окислению липидов, препятствуя защитному действию липопротеинов высокой плотности и способствуя развитию атероматозных поражений. Ураты также могут стимулировать НАДФН-оксидазу для увеличения окислительного стресса, что приводит к дисфункции митохондрий и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [32]. Гиперплазия гладкомышечных клеток приводит к развитию ригидности сосудистой стенки, и как следствие, к артериальной гипертензии. Экспериментальные исследования показывают, что гиперурикемия вызывает поражение почек из-за системной и клубочковой гипертензии. Другими из предложенных механизмов повышения давления являются ингибирование синтеза оксида азота, что приводит к сужению артериальных сосудов, а также индукция окислительного стресса. Примечательно, что одновременно с этим, ураты также являются антиоксидантами с благоприятными эффектами, которые проявляются в основном в центральной нервной системе. Они нейтрализуют глутамат и другие свободные радикалы в физиологических концентрациях [33]. Наконец, возможно, что кристаллы уратов могут вызывать повреждение канальцев из-за воспаления, опосредованного двумя механизмами. Первый – это активация инфламмосом путем кристаллизации мочевой кислоты. Индуцированный уратами путь инфламмосомы состоит из захвата кристаллов урата внутриклеточными лизосомами и последующего разрыва лизосом с образованием митохондриальных активных форм кислорода, которые активируют инфламмосому NLRP3, что приводит к высвобождению ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов. Второй механизм реализуется с участием супероксидных свободных радикалов, генерируемых ксантиноксидазой [34].

Основные механизмы, с помощью которых МК способствует развитию почечных и непочечных заболеваний, обобщены на рисунке 1. [17].

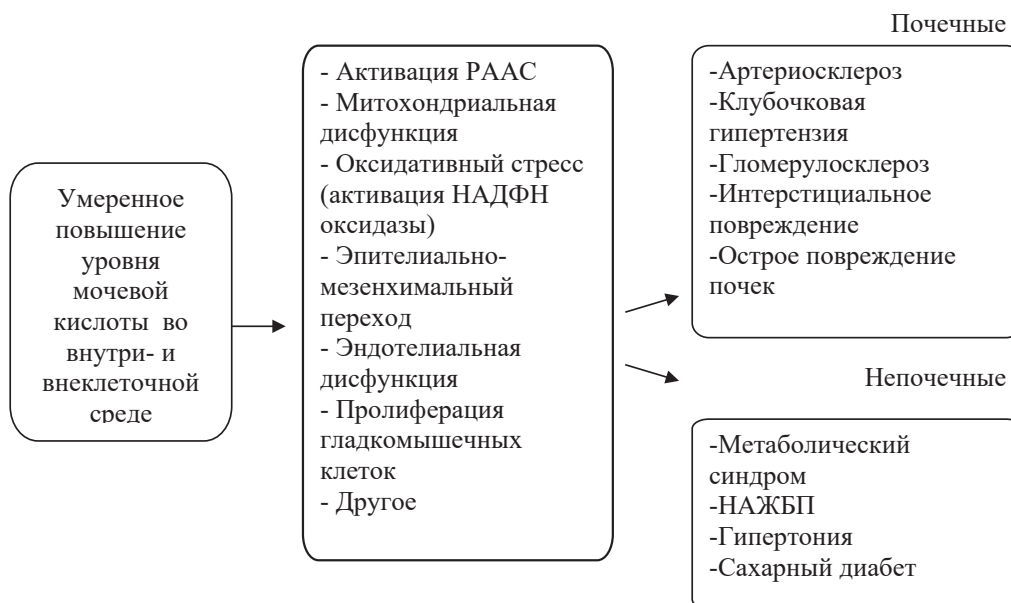


Рисунок 1. Механизмы влияния гиперурикемии на развитие почечной и внепочечной патологии.  
Figure 1. Mechanisms of the influence of hyperuricemia on the development of renal and extrarenal pathology.

Высокие уровни МК, ответственные за различные воспалительные и прооксидантные процессы, тесно связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

**Коррекция гиперурикемии.**

Первым этапом лечения гиперурикемии является диета с низким содержанием пуринов, с помощью которой можно снизить уровень МК на 10–15%. Целесообразно избегать мяса, морепродуктов, богатых фруктозой напитков, меда и алкоголя. Некоторые продукты доказали свою эффективность в снижении уровня МК, например, овощи и фрукты, содержащие витамин С. Кроме того, было подтверждено, что сладкая вишня, кофе, нежирные молочные продукты и фолиевая кислота снижают уровень МК. Также пациентам с

ГУ рекомендуются снижение веса и достаточная физическая нагрузка [35]. Недавние исследования на мышах показали, что пробиотики могут стать дополнительным способом коррекции ГУ. Утверждается, что штаммы *Lactobacillus* снижают содержание МК, оказывая при этом положительный эффект у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек [36]. Это может быть связано с тем, что треть МК под воздействием кишечных бактерий метаболизируется в кишечнике.

Влияние образа жизни, терапии, состояний и некоторых других факторов на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови кратко изложены в таблице 1 [37].

Таблица 1

**Влияние некоторых групп препаратов, продуктов, состояний на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.**

Table 1

**The effect of certain groups of drugs, foods, conditions on serum uric acid levels**

Повышают уровень МК	Понижают уровень МК
Мясо, морепродукты, безалкогольные напитки, фруктоза, мед, алкоголь	Витамин С, вишня, кофе, фолиевая кислота, обезжиренные молочные продукты
ХБП	Снижение веса и физическая активность
Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)	Лактобациллы
Ожирение	Уратснижающая терапия
Ацетилсалициловая кислота, циклоспорин, теофиллин, микофенолят, антагонисты бета- и альфа-1-адренорецепторов, ингибиторы АПФ, тиазидные диуретики	Лозартан, аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы SGLT-2 (глифлозины), фенофибрат, севеламер, метформин, блокаторы рецепторов ангиотензина

В клинических рекомендациях по лечению подагры указывается, что проведение уратснижающей терапии необходимо пациентам со стойкой гиперурикемией и острыми атаками артрита (приступы 2 раза в год), хроническим артритом, а также наличием тофусов. Препаратами первой линии терапии ГУ, независимо от механизма развития подагры, считаются ингибиторы ксантиноксидазы, представителями которых являются аллопуринол и фебуксостат [38]. При этом рекомендуется поддерживать уровень МК ниже точки супернасыщения сыворотки уратами (<360 мкмоль/л), а у больных с тяжелой тофусной подагрой <300 мкмоль/л. Однако относительно уратснижающей терапии для пациентов без клинических симптомов подагры уточнений не дается, хотя у подавляющего большинства пациентов с ГУ проявлений подагры не наблюдается. Исследователи отмечают, что несмотря на то, что устойчивая гиперурикемия является предпосылкой для образования кристаллов, невозможно точно предсказать, у каких людей разовьется подагра, это касается и лиц с очень высоким уровнем МК [39].

Бессимптомная гиперурикемия (БГУ) – это состояние, при котором у пациентов в сыворотке уровень МК выше нормы, но признаки отложения кристаллов мононатриевой соли мочевой кислоты, такие, как приступы подагры, мочекаменная болезнь или мочекислая нефропатия у них отсутствуют [37]. Повышение уровня сывороточной МК >6,8 мг/дл или >404 мкмоль/л без клинических признаков подагрического артрита свидетельствует о БГУ [40].

В настоящее время в некоторых ситуациях ингибиторы ксантиноксидазы также назначают пациентам с БГУ с целью снижения значений МК для влияния на сердечно-сосудистые исходы и замедление прогрессирования ХБП [18]. Ксантиноксидаза – главный ферментный комплекс, ответственный за образование мочевой кислоты. Он катализирует в биохимическом процессе синтеза мочевой кислоты превращение гипоксантина в ксантин. Помимо этого, ксантиноксидаза принимает участие в метаболизме пуринов, птеринов, ароматических гетероциклов. Защитная роль ингибиторов ксантиноксидазы проявляется не только за счет понижения уровня МК, но также и за счет различных неселективных действий, снижающих активность процессов перекисного свободнорадикального окисления липидов [41]. В определенных ситуациях ксантиноксидаза может окислять никотинамидадениндинуклеотид (НАДН), влияя на формирование активных форм кислорода, которые способствуют воспалению сосудов [42]. По мнению многих исследователей, лечение ингибиторами ксантиноксидазы помимо снижения уровня МК, также улучшает прогноз воспалительных и метаболических заболеваний у пациентов с ГУ [43].

В качестве препарата первой линии, исходя из клинических рекомендаций по лечению пода-

гры, рекомендуется использовать аллопуринол. Фебуксостат в отличие от аллопуринола связывается с обеими формами ксантиноксидоредуктазы – редуцированной и окисленной, метаболизируется преимущественно в печени и выделяется с мочой в основном в конъюгированном виде [44]. Данный факт позволяет использовать препарат в случае отсутствия эффективности при лечении аллопуринолом, при его непереносимости, а также у пациентов с ХБП [45]. Недавно несколько авторов сравнили терапию фебуксостатом и аллопуринолом у пациентов с ХБП. Примечательно, что в большинстве исследований сообщалось, что фебуксостат превосходит аллопуринол в замедлении прогрессирования ХБП. Был проведен ретроспективный обзор медицинских карт взрослых пациентов; 141 пациент с ХБП 3 стадии и гиперурикемией получали аллопуринол или фебуксостат и находились под наблюдением с 2005 по 2018 год. Пациенты, получавшие фебуксостат, по сравнению с группой аллопуринола и контрольной группой, имели значительно более низкие средние уровни мочевой кислоты в сыворотке (5,7 против 7,1 против 8,0 мг/дл,  $p < 0,001$ ) и сохраняли значительно более высокие средние значения рСКФ в течение 4 лет. Пациенты в группе фебуксостата также имели значительно более продолжительное время почечной выживаемости без прогрессирования почечной недостаточности, чем в группе аллопуринола и контрольной группы (87,7 против 77,6 против 48,7 месяцев, соответственно,  $p < 0,001$ ) [17]. Также стоит отметить, что приступы подагры в начале лечения чаще наблюдались при применении фебуксостата, чем при применении аллопуринола [46]. Вероятно, это связано с более быстрым и выраженным снижением МК, которое приводит к растворению кристаллов урата и удалению белковых отложений, защищающих нижележащую поверхность от атаки воспалительных клеток. В последних рекомендациях американской коллегии ревматологов аллопуринол рекомендуется использовать в качестве терапии первой линии из-за потенциальных опасений по поводу сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата [47].

Также существуют препараты, которые обладают урикозурическими эффектами, обусловленными их фармакодинамикой. Эти препараты могут быть рассмотрены для лечения у пациентов, которым они показаны для лечения сопутствующих заболеваний. Существующее предположение о гипоурикемическом эффекте лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) заключается в том, что глюкозурия повышает экскрецию МК с мочой. Исследования *in vitro* и клинические данные показали, что повышенная концентрация глюкозы под действием глифлозинов может вызывать повышенный отток МК через GLUT9 в проксимальных канальцах. Перечень лекарств, вторичные эффекты которых могут оказывать влияние на снижение уровня МК,

также включает фенофибрат – липидоснижающий препарат, чей метаболит увеличивает клиренс гипоксантина и ксантина, а также лозартан – антагонист рецепторов ангиотензина II, который ингибирует канальцевую реабсорбцию МК, увеличивает ее экскрецию с мочой. Оба препарата в основном действуют через транспортёр URAT1. [14].

В настоящее время большинство руководств по лечению подагры не содержат комментариев по фармакологической коррекции бессимптомной гиперурикемии [29]. Американская коллегия ревматологов в рекомендациях по лечению подагры сообщает о недостаточности исследований, позволяющих принять решение о необходимости фармакологического лечения БГУ и показаниях для него [47]. По-видимому, это связано с недостатком мощных, перспективных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований по лечению БГУ.

В 2020 г. в систематическом обзоре были обнаружены доказательства того, что БГУ следует лечить только при определенных обстоятельствах: во-первых, у пациентов со стойкими уровнями МК более 13 мг/дл для мужчин или 10 мг/дл для женщин; во-вторых, если экскреция МК с мочой превышает 1100 мг в день [37]. По данным Paul и др. фармакотерапия оправдана только у пациентов, получающих лучевую или химиотерапию, у пациентов с наследственной недостаточностью ферментов или у пациентов с экстремальными значениями МК [48]. Тем не менее, бессимптомная гиперурикемия активно лечится в некоторых странах, например, в Японии, для профилактики возникновения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, а также замедления прогрессирования ХБП [49]. Исследование, проведенное в Великобритании, продемонстрировало, что применение аллопуринола отождествлялось с уменьшением риска фатальных исходов на 19%. Применение у пациентов со стенокардией данного препарата в высоких дозах продемонстрировало антиишемический эффект, а у пациентов с сердечной недостаточностью двукратно снижалась смертность [1].

Можно предположить, что различные выводы относительно необходимости фармакотерапии БГУ формировались ввиду ограниченности исследований по размеру, разнородности изучаемых групп.

Результаты метаанализа проведенного в 2018 г., включающего 81 исследование (10 684 пациента) позволили предположить, что пуриноподобные ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол) снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (включая острые ишемические коронарные события и артериальную гипертензию), особенно у пациентов с высоким риском. Однако прием высоких доз аллопуринола (> 300 мг/сут), особенно с фуросемидом, оказывает снижение защитного влияния на сердечно-сосудистую систему [50].

Эти результаты не согласуются с выводами метаанализа, проведенного в 2017 г., в котором не было обнаружено значимой сердечно-сосудистой защиты при использовании уратснижающей терапии. Метаанализ включал 35 исследований и 7757 пациентов [51]. Однако такие результаты могут быть связаны с тем, что авторы отобрали только исследования по подагре (этим объясняется меньшее количество исследований), эффекты всех гипоурикемических препаратов сравнивали с плацебо, а эффекты ингибиторов ксантиноксидазы – с другими гипоурикемическими средствами. Включение в исследование урикозурических средств, которые снижают уровень мочевой кислоты, но не обладают антиоксидантными свойствами, могли ослабить полезный сердечно-сосудистый эффект аллопуринола. Кроме того, в начале лечения гиперурикемии при подагре возможно усиление воспалительной активности, что может ослабить положительное влияние на сердечно-сосудистую систему.

В 2018 г. специалисты по ведению пациентов с БГУ опубликовали согласованное мнение, в котором предложен алгоритм, состоящий из пяти ступеней [52]. В конце 2019 г. российские эксперты адаптировали данный документ на русском языке (таблица 2) [53].

Таблица 2.

### Алгоритм ведения пациентов с гиперурикемией

Table 2.

### Algorithm for managing patients with hyperuricemia

Шаг 1	Начало терапии при уровне МК >6 мг/дл или 360 мкмоль/л
Шаг 2	У пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском начало терапии при уровне МК >5 мг/дл или 300 мкмоль/л
Шаг 3	Информирование пациента о причинных факторах гиперурикемии, последствиях. Рекомендации по изменению образа жизни, диетическое питание и контроль массы тела, строгая приверженность назначаемому лечению. Отмена препаратов, влияющих на повышение МК в сыворотке крови
Шаг 4	Терапия аллопуринолом 100 мг с последующим повышением до 300–600 мг/сут, пока не будет достигнут целевой уровень МК
Шаг 5	Контроль уровня МК в сыворотке 2 раза в год. Комбинированная терапия (аллопуринол + урикозурик) у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском при не достижении целевого уровня МК

Целевым уровнем МК предложено значение <300 мкмоль/л (<5 мг / дл) в случае наличия двух и более состояний высокого риска (артериальная гипертензия, ХБП, недавний инсульт, инфаркт миокарда, сахарный диабет, дислипидемия), для всех остальных было предложено значение <360 мкмоль / л (6 мг/дл). Отмечено также, что данная рекомендация основана на рекомендациях Британского общества ревматологов, результатах исследования RAMELA, и необходима её проверка в проспективных исследованиях. Примечанием является, что данный алгоритм, в том числе его аспекты, касающиеся уратснижающей терапии и целевого значения МК, несут рекомендательный характер, но не должны использоваться как руководство к действию у всех пациентов с БГУ в повседневной клинической практике [54].

Таким образом, лечение пациента с гиперурикемией, в первую очередь, должно быть основано на изменении образа жизни (соблюдение диеты с низким содержанием красного мяса, сахара и алкогольных напитков; с повышенным потреблением овощей, флавоноидов, продуктов, содержащих витамин С и воды) [55]. В случаях, когда для снижения значений МК до целевого уровня немедикаментозной терапии недостаточно, требуется фармакотерапия, подбираемая индивидуально на основании сопутствующей патологии и уровня МК в сыворотке крови. Снижение МК до допустимых значений связано не только с улучшением показателей артериального давления [56], но и с установлением контроля над уровнем сердечно-сосудистого риска, который сохраняется даже у субъектов с хорошо контролируемой артериальной гипертензией [57].

**Выводы.** Высокий уровень мочевой кислоты связан с повышенным риском развития подагры и поражения почек. Подагра является наиболее изученной формой последствия гиперурикемии. Ингибиторы ксантиноксидазы являются препаратами первой линии уратснижающей терапии при подагре. Помимо классических проявлений гиперурикемии существует связь между ГУ и многими сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, дислипидемия, хроническая болезнь почек. Однако причинно-следственные отношения между гиперурикемией и этими сопутствующими заболеваниями до сих пор остаются предметом дискуссий. В последние годы было проведено множество экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований, направленных на проверку гипотезы о том, что гиперурикемия играет патофизиологическую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. К сожалению, многие исследования были ограничены ввиду отсутствия стандартизированного подхода к определению гиперурикемии, а также их продолжительности и размера. Тем не менее, большинство результатов подтверждают причинную роль высокой

концентрации мочевой кислоты в развитии и прогрессировании ССЗ. Важно подчеркнуть, что препараты, снижающие уровень уратов, такие как ингибиторы ксантиноксидазы, в настоящее время не показаны при бессимптомной гиперурикемии, несмотря на существование данных о положительном влиянии аллопуринола на сердечно-сосудистые исходы. Необходимо провести дальнейшее исследование эффективности препаратов в качестве потенциальных терапевтических средств. Предпочтителен индивидуальный подход к назначению уратснижающей терапии у пациентов с повышенным уровнем МК на основе анализа сопутствующей патологии и факторов риска. Поскольку нет достаточных данных для поддержки какого-либо конкретного терапевтического средства у пациентов с гиперурикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, ранний скрининг, диета и изменение образа жизни пациентов с высоким риском имеют первостепенное значение.

***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. Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, Jurjus A. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18 p.
2. Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской Популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10., № 2. – С.153-159. [Shal'nova SA, Deev AD, Artamonova GV, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV. Giperurikemiya i ee korrelyaty v Rossijskoj Populyacii (rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF) [Hyperuricemia and its correlates in the Russian Population (results of an epidemiological study ESSE-RF)]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy In Cardiology].* 2014; 10 (2): 153-159. (In Russ.)].
3. Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23., № 2. – С.102-



108. [Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Znachenie povyshennogo urovnya mochevoj kisloty v razvitiit profilaktike hronicheskikh neinfekcionnykh zabolevanij [The importance of an increased level of uric acid in the development and prevention of chronic non-infectious diseases]. *Profilakticheskaya Medicina [Preventive Medicine]*. 2020; 23: 102–108. (In Russ.).]
4. Sah OSP, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: A review. *Nephrourol Mon*. 2015; 7: 1–5.
  5. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016; 388: 2039–2052.
  6. Shahin L, Patel KM, Heydari MK, Kesselman MM. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk. *Cureus*. 2021; 13: 1–8. DOI: 10.7759/cureus.14855
  7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т.25., № 3. – С.149-218. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyahoto EV. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh: Klinicheskie rekomendacii 2020 [Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines 2020 Russian]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiol]*. 2020; 25: 3–149. (In Russ.).]
  8. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016; 18 (6): 34. DOI: 10.1007/s11926-016-0587-7
  9. Li L, Zeng C, Zhang Y. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res*. 2020; 12: 3167–3181.
  10. Мочевая кислота (в крови) (Uric acid), показания к назначению, правила подготовки к сдаче анализа, расшифровка результатов и показатели нормы. [Mochevaya kislota (v krovi) (Uric acid), pokazaniya k naznacheniyu, pravila podgotovki k sdache analiza, rasshifrovka rezultatov i pokazateli normy [Uric acid (in the blood) (Uric acid), indications for the appointment, the rules for preparing for the test, deciphering the results and indicators of the norm. (In Russ.)]. <https://www.invitro.ru/library/labdiagnostika/27184>.
  11. Плаксина Т.В. Диагностика и лечение подагры // *Консилиум. Ревматология*. – 2018. – Т. 3., № 2с. – С.26-27. [Plaksina TV. Diagnostika i lechenie podagry [Diagnosis and treatment of gout]. *Konsilium Revmatologiya [Consilium Rheumatology]*. 2018; 3: 26–27. (In Russ.).]
  12. Елисеев М.С. Подагра: Клинические российские рекомендации // М.: Геотар, 2017–2017. – С.253-264. [Eliseev MS. Podagra: Klinicheskie rossijskie rekomendacii [Gout: Clinical Russian guidelines]. Moskva: Geotar [Moscow: Geotar]. 2017: 253–264. (In Russ.).]
  13. Амиров Н.Б., Маянская С.Д., Цибулькин Н.А., и др. Нарушение пуринового обмена - гиперурикемия, подагра и их осложнения в общей клинической практике (клиника, диагностика, лечение и профилактика): учебно-методическое пособие // Казань : Медицина, 2010. – 44 с. [Amirov NB, Mayanskaya SD, Cibul'kin NA, Galeeva ZM, Potapova MV, Sabirov LF. Narushenie purinovogo obmena - giperurikemiya, podagra i ih oslozhneniya v obshcheklinicheskoy praktike (klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika) [Violation of purine metabolism - hyperuricemia, gout and their complications in general clinical practice (clinic, diagnosis, treatment and prevention)]. Kazan': Medicina [Kazan: Medicine]. 2010; 44 p. (In Russ.).]
  14. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: An evidence-based update. *Med*. 2021; 57: 1–18.
  15. Winder M, Owczarek AJ, Mossakowska M, Holecki M, Broczek K, Grodzicki T. Serum uric acid is a weak independent predictor of overall survival in older adults. *J Clin Med* 2021;10.
  16. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017; 69: 1036–1044.
  17. Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 22 (12): 102. DOI: 10.1007/s11906-020-01116-3.
  18. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *European Journal of Internal Medicine*. 2020; 74: 8-17.
  19. Kamei K, Konta T, Hirayama A, Ichikawa K, Kubota I, Fujimoto S. Associations between serum uric acid levels and the incidence of nonfatal stroke: a nationwide community-based cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2017; 21: 497–503.
  20. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. *Pulse*. 2016; 3: 242–252.
  21. Ruocco G, Palazzuoli A. Hyperuricemia in US Population with Heart Failure: Causal or Incidental Bystander? *CardioRenal Med*. 2019; 9: 341–343.
  22. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, Desideri G, Cicero AFG, Muiesan ML. Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27: 121–128.
  23. Padda J, Khalid K, Padda S, Boddeti NL, Malhi BS, Nepal R. Hyperuricemia and Its Association

- With Ischemic Stroke. *Cureus*. 2021; 13 (9): e18172. DOI: 10.7759/cureus.18172.
24. Chaudhary NS, Bridges SL, Saag KG, Rahn EJ, Curtis JR, Gaffo A. Severity of Hypertension Mediates the Association of Hyperuricemia With Stroke in the REGARDS Case Cohort Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2020; 75: 246–256.
  25. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (22): 12394. DOI: 10.3390/ijms222212394.
  26. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 1–10.
  27. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 1–11.
  28. Gill D, Cameron AC, Burgess S, Li X, Doherty DJ, Karhunen V. Urate, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease: Evidence from Mendelian Randomization and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Hypertension*. 2021; 383–392.
  29. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017; 70: 422–439.
  30. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI. Uric acid and hypertension: An update with recommendations. *Am J Hypertens*. 2020; 33: 583–594.
  31. Sato Y, Feig DI, Stack AG, Kang DH, Lanasp MA, Ejaz AA. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15: 767–775.
  32. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: Mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13: 639–647.
  33. Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, Yasumoto M, Ichii M, Ochi A. Relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40: 315–322.
  34. Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A, Saitoh T, Yoshimori T. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31: 890–896.
  35. Ramirez MEG, Bargman JM. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: A new target in an old enemy – A review. *J Adv Res*. 2017; 8: 551–554.
  36. García-Arroyo FE, Gonzaga G, Muñoz-Jiménez I, Blas-Marrón MG, Silverio O, Tapia E, и др. Probiotic supplements prevented oxonic acid-induced hyperuricemia and renal damage. *PLoS One*. 2018; 13: 1–20.
  37. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys—to treat or not to treat? *Ren Fail*. 2020; 42: 978–986.
  38. Russo E, Verzola D, Leoncini G, Cappadona F, Esposito P, Pontremoli R. Treating hyperuricemia: The last word hasn't been said yet. *J Clin Med*. 2021; 10: 1–8.
  39. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Ian Storer R. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med*. 2018; 5: 1–28.
  40. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Тер-Вартаньян С.Х. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Vol. 58., № 6. – P.725–733. [Golovach IY, Yehudina YD, Ter-Vartanian SK. Bessimptomnaya giperurikemiya: tajnye vzaimosvyazi, nevidimye efektyi potencial'nye oslozhneniya [Asymptomatic hyperuricemia: Secret relationships, invisible effects and potential complications]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]*. 2021; 58: 725–733. (In Russ.)].
  41. Britnell SR, Chillari KA, Brown JN. The Role of Xanthine Oxidase Inhibitors in Patients with History of Stroke: A Systematic Review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018; 16: 583–588.
  42. Bove M, Cicero AFG, Borghi C. The Effect of Xanthine Oxidase Inhibitors on Blood Pressure and Renal Function. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19 (12): 95. DOI: 10.1007/s11906-017-0793-3.
  43. Luna G, Dolzhenko A V., Mancera RL. Inhibitors of Xanthine Oxidase: Scaffold Diversity and Structure-Based Drug Design. *ChemMedChem*. 2019; 14: 714–743.
  44. Цурко В.В., Громова М.А., Червякова Ю.Б., Копелев А.А. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания: современные аспекты терапии // Лечебное дело. – 2019. – Т. 1. – С.14-19. [Curko VV, Gromova MA, Chervyakova YuB, Kopelev AA. Giperurikemiya i serdechno-sosudistye zabolevaniya: sovremennye aspekty terapii [Hyperuricemia and cardiovascular diseases: modern aspects of therapy]. *Lechebnoe delo [Medicine]*. 2019; 1: 14–19. (In Russ.)].
  45. Орлова Е.В. Гиперурикемия в терапевтической практике – лечить или наблюдать // Трудный Пациент. – 2018. – Т. 10., № 16. – С.16-21. [Orlova EV. Giperurikemiya v terapevticheskoy praktike – lechit' ili nablyudat' [Hyperuricemia in therapeutic practice - treat or observe]. *Trudnyj Pacient [Difficult Patient]*. 2018; 10: 16–21. (In Russ.)].
  46. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of

- gout. part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1431–1446.
47. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 879–895.
  48. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol.* 2017; 36: 2637–2644.
  49. Hakoda M, Kasagi F. Increasing trend of asymptomatic hyperuricemia under treatment with urate-lowering drugs in Japan. *Mod Rheumatol.* 2019; 29: 880–884. DOI: 10.1080/14397595.2018.1519149.
  50. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, Hickmann S, Bongiorno GK, d'Avila R. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18: 1–11.
  51. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2017; 56: 1144–1153.
  52. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018; 25: 545–564. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116.
  53. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертезии. – 2019. – Т. 16., № 4. – С.8-21. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Kisiyak OA, Nedogoda SV, Podzolkov VI. Konsensus po vedeniyu pacientov s giperurikemiej i vysokim serdechno-sosudistym riskom [Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk]. *Sistemnye Gipertezii [Systemic Hypertension].* 2019; 16: 8–21. (In Russ.)].
  54. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний // Кардиология. – 2020. – Т. 60., № 12. – С.104-109. [Kobalava ZhD, Troickaya EA. Bessimptomnaya giperurikemiya: podhody k lecheniyu v aspekte riska razvitiya serdechno-sosudistyh i pochechnyh zaboolevanij [Asymptomatic hyperuricemia: approaches to treatment in terms of the risk of developing cardiovascular and renal diseases]. *Kardiologiya [Cardiology].* 2020; 60 (12): 104–109. (In Russ.)].
  55. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., и др. Гиперурикемия как фактор сердечно-сосудистого риска, актуальность коррекции бессимптомной гиперурикемии // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 4. – С.34-37. [Kryuchkova ON, Ickova EA, Lutaj YuA, Turna EYu, Kostyukova EA, Zhukova NV. Giperurikemiya kak faktor serdechno-sosudistogo riska, aktual'nost' korrekcii bessimptomnoj giperurikemii [Hyperuricemia as a factor of cardiovascular risk, the relevance of the correction of asymptomatic hyperuricemia]. *Krymskij terapevticheskij zhurnal [Crimean Therapeutic Journal].* 2020; 4: 34–37. (In Russ.)].
  56. Li S, Yang H, Guo Y, Wei F, Yang X, Li D. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: A systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 1–12.
  57. Bove M, Cicero AFG, Veronesi M, Borghi C. An evidence-based review on urate-lowering treatments: Implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13: 23–28.

## РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОФИЗИОЛОГИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

**ДЕМКО ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8982-5292, Researcher ID: O-9740-2015, SPIN-код: 6520-3233, Author ID: 608300; докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; заведующая легочно-аллергологическим центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 (913) 507 84 08; e-mail: demko64@mail.ru

**СОБКО ЕЛЕНА АЛЬБЕРТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-9377-5213, Researcher ID: AAG-7668-2019, SPIN-код: 9132-6756, Author ID: 720783; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; заведующая аллергологическим отделением КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 (923) 327 11 92; e-mail: sobko29@mail.ru

**СОЛОВЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1999-9534, Researcher xSID: M-3771-2014, SPIN-код: 8713-5470, Author ID: 716541; докт. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; врач-пульмонолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 (391) 220 04 95; e-mail: acad-prorector@krasgmu.ru

**КРАПОШИНА АНГЕЛИНА ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6896-877X, Researcher ID: L-5636-2016, SPIN-код: 8829-9240, Author ID: 608302; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; врач-пульмонолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 (391) 228 34 69; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

**ГОРДЕЕВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0586-8349, Researcher ID: AAN-1580-2020, SPIN-код: 7914-7630, Author ID: 815871; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; врач-пульмонолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 (913) 199 06 53; e-mail: natagorday@yandex.ru

**АНИКИН ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-7418-897X, Researcher ID: AAN-8919-2021, SPIN-код: 3045-8493, Author ID: 1019131; ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; врач-терапевт КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А; телефон: +7 983 140 27 37; e-mail: anikin27111994@mail.ru

**Реферат. Введение.** В патогенезе ряда заболеваний значительную роль играет окислительно-восстановительный дисбаланс, который обозначается как окислительный (оксидативный) стресс. **Цель исследования** – обзор актуальной информации о патофизиологических механизмах влияния окислительного стресса на развитие сердечно-сосудистой патологии. **Материал и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных влиянию окислительного стресса на развитие и течение кардиоваскулярной патологии. **Результаты и их обсуждение.** Оксидативный стресс, нарушения антиоксидантной системы и воспаление рассматриваются в качестве ведущих звеньев патогенеза и факторов прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического характера, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и других. **Выводы.** Свободные радикалы, путём поддержания физико-химических параметров биологических мембран, регуляции внутриклеточного гомеостаза и активности протеинкиназ, принимают участие в ключевых биологических реакциях, таких как дифференцировка, пролиферация и апоптоз. Усиление реакций свободнорадикального окисления липидов приводит к поражению мембран и ферментативных систем, выступая в качестве пускового фактора скрытых генетически детерминированных изменений. Воспаление, патологический процесс неразрывно связанный с оксидативным стрессом, который развивается в тканях в ответ на их повреждение, вследствие воздействия агентов инфекционной и неинфекционной природы. Дезадаптивное воспаление приводит к систолической и диастолической дисфункции путем кардиоваскулярного ремоделирования. Окислительный стресс за счет повреждения эндотелиальной выстилки приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. Совокупность описанных патологических процессов приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, воспаление, сердечная недостаточность, атеросклероз.

*Для ссылки:* Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии / И.В. Демко, Е.А. Собко, И.А. Соловьёва [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.100–117. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117.

## THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

**DEMKO IRINA V.**, ORCID ID: 0000-0001-8982-5292, Researcher ID: O-9740-2015, SPIN-код: 6520-3233, Author ID: 608300; D. Med. Sci., Professor, Head of Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonology and Allergology Center, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (913) 507 84 08; e-mail: demko64@mail.ru

**SOBKO ELENA A.**, ORCID ID: 0000-0002-9377-5213, Researcher ID: AAG-7668-2019, SPIN-код: 9132-6756, Author ID: 720783; D. Med. Sci., Professor, Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of the Department of Allergology, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (923) 327 11 92; e-mail: sobko29@mail.ru

**SOLOVYEVYA IRINA A.**, ORCID ID: 0000-0002-1999-9534, Researcher ID: M-3771-2014, SPIN-код: 8713-5470, Author ID: 716541; D. Med. Sci., Associate Professor, Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (391) 220 04 95; e-mail: acad-prorektor@krasgmu.ru

**KRAPOSHINA ANGELINA YU.**, ORCID ID: 0000-0001-6896-877X, Researcher ID: L-5636-2016, SPIN-код: 8829-9240, Author ID: 608302; C. Med. Sci., Associate Professor, Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (391) 228 34 69; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

**GORDEEVA NATALYA V.**, ORCID ID: 0000-0002-0586-8349, Researcher ID: AAN-1580-2020, SPIN-код: 7914-7630, Author ID: 815871; C. Med. Sci., Associate Professor, Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (913) 199 06 53; e-mail: natagorday@yandex.ru

**ANIKIN DMITRYA.**, ORCID ID: 0000-0002-7418-897X, Researcher ID: AAH-8919-2021, SPIN-код: 3045-8493, Author ID: 1019131; Assistant Professor, Department of Advanced Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Physician Training Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, st. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; General Practitioner, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital: st. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia; tel: +7 (983) 140 27 37; e-mail: anikin27111994@mail.ru

**Abstract. Introduction.** In the pathogenesis of a number of diseases, a significant role is played by redox imbalance, which is referred to as oxidative (oxidative stress) stress. **Aim.** The aim of the study is to review current information on the pathophysiological mechanisms of the influence of oxidative stress on the development of cardiovascular pathology.

**Material and methods.** A review of current published studies on the effect of oxidative stress on the development and course of cardiovascular pathology was carried out. **Results and discussion.** Oxidative stress, disorders of the antioxidant system, and inflammation are considered the leading links in the pathogenesis and progression factors of atherosclerotic cardiovascular diseases, heart failure, arterial hypertension, and others. **Conclusion.** By maintaining the physicochemical parameters of biological membranes regulating intracellular homeostasis and protein kinase activity, free radicals take part in key biological reactions, such as differentiation, proliferation, and apoptosis. Strengthening reactions of free radical oxidation of lipids leads to damage to membranes and enzymatic systems, acting as a trigger factor for hidden genetically determined changes. Inflammation is a pathological process inextricably linked with oxidative stress, which develops in tissues in response to their damage due to the action of agents of an infectious and non-infectious nature. Maladaptive inflammation leads to systolic and diastolic dysfunction through cardiovascular remodeling. Oxidative stress due to damage to the endothelial lining leads to the formation of endothelial dysfunction. The combination of the described pathological processes leads to cardiovascular diseases.

**Key words:** oxidative stress, inflammation, heart failure, atherosclerosis.

**For reference:** Demko IV, Sobko EA, Solovyeva IA, Kraposhina AY, Gordeeva NV, Anikin DA. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 107–117. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117.

**В**ведение. Патогенез большинства заболеваний включает нарушение баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты, что приводит к формиро-

ванию окислительного (оксидативного) стресса. Термин «окислительный стресс» впервые был введен в терминологию Х. Зисом в 1985 г. Он определил окислительный стресс как «наруше-

ние баланса между окислителями и антиоксидантами в пользу первых» [1, 2].

Патологии, связанные с окислительным стрессом в организме, и в настоящий момент остаются актуальными, о чем свидетельствуют многочисленные научные исследования, в которых рассматриваются различные характеристики данного состояния, роль активных форм кислорода и

свободных радикалов как в здоровом организме, так и в развитии и возможности коррекции окислительного стресса при различных патологиях.

### Окислительный стресс (основные понятия)

Последовательность внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций с участием свободных радикалов является тонко регулируемым процессом (рис. 1).

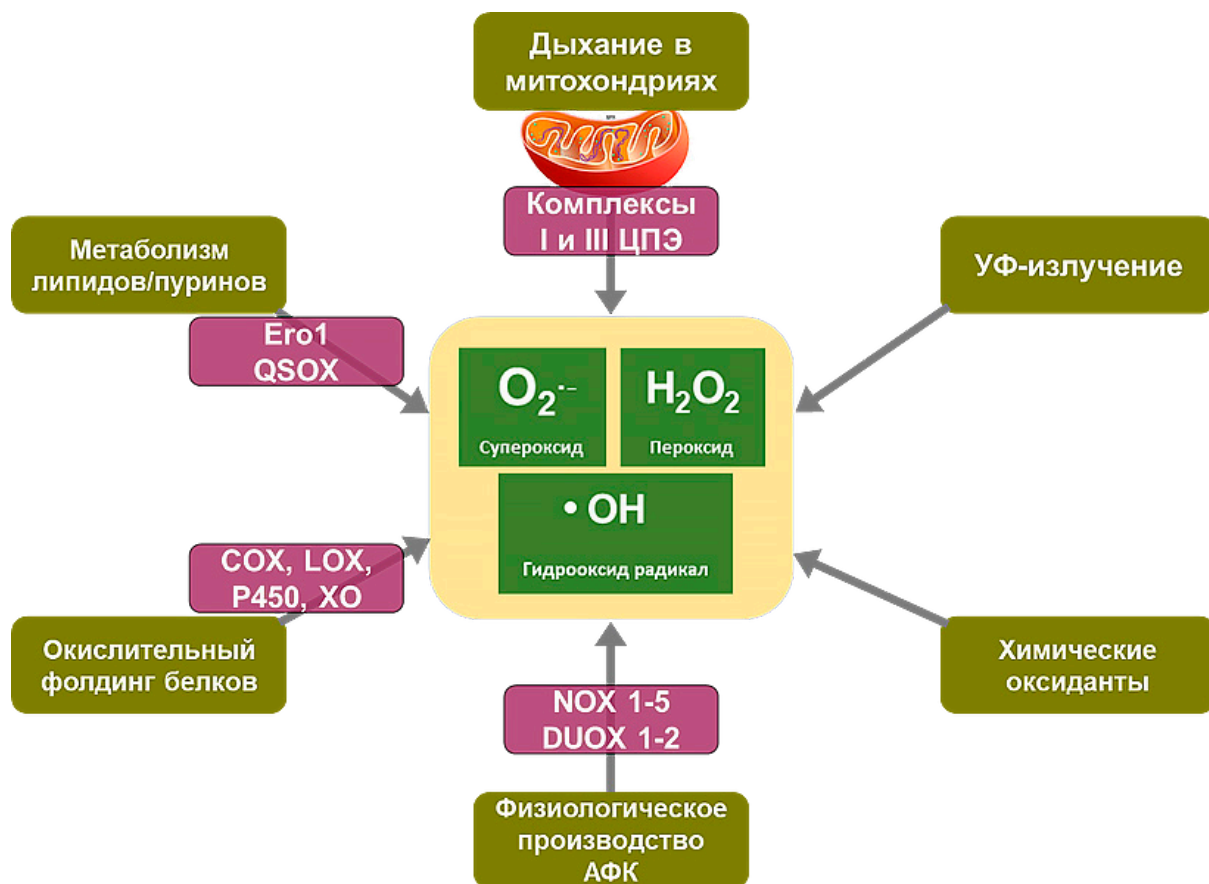


Рис. 1. Основные источники активных форм кислорода в организме [3 с модификациями]. Fig. 1. The main sources of reactive oxygen species in the body [3 with modifications].

Примечание: АФК – активные формы кислорода, ЦПЭ – цепь переноса электронов, Ero – endoplasmic reticulum oxidoreductin 1, QSOX – quiescin sulfhydryl oxidases, COX – cyclooxygenase, LOX – lipoxygenases, P450 – cytochrome P450, XO – xanthine oxidase, NOX – nitric oxide synthase, DUOX – dual oxidase, УФ-излучение – ультрафиолетовое излучение.

Существуют различные формы свободных радикалов, такие как активные формы кислорода, включая гидроксильный радикал ( $\cdot\text{OH}$ ), супероксид ( $\text{O}_2\cdot^-$ ), гидроперекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), и гипохлорит ( $\text{HOCl}$ ), а также реактивные формы азота, включая оксид азота ( $\text{NO}$ ), диоксид азота ( $\text{NO}_2$ ), и нерадикальные пероксинитриты ( $\text{ONOO}^-$ ) [4].

Свободные радикалы принимают участие в ключевых биологических реакциях, таких как дифференцировка, пролиферация и апоптоз, путём поддержания физико-химических параметров биологических мембран, регуляции внутриклеточного гомеостаза и активности протеинкиназ [5–7],

в свою очередь нарушение устойчивого баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантной системы называется оксидативным стрессом [8–10].

ОС оказывает значимое значение на развитие большого количества социально значимых заболеваний, в их числе атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет и многие другие.

Основными участниками окислительного стресса являются реактивные формы кислорода, атакующие ключевые биологические молекулы: белки, нуклеиновые кислоты и липиды [11–14].

В первую очередь реактивные формы кислорода реагируют с неэтерифицированными жирными кислотами, запуская процессы перекисного окисления липидов. Усиление реакций перокси-

дации липидов приводит к поражению мембран и ферментативных систем, выступая в качестве пускового фактора скрытых генетически детерминированных изменений (рис. 2).

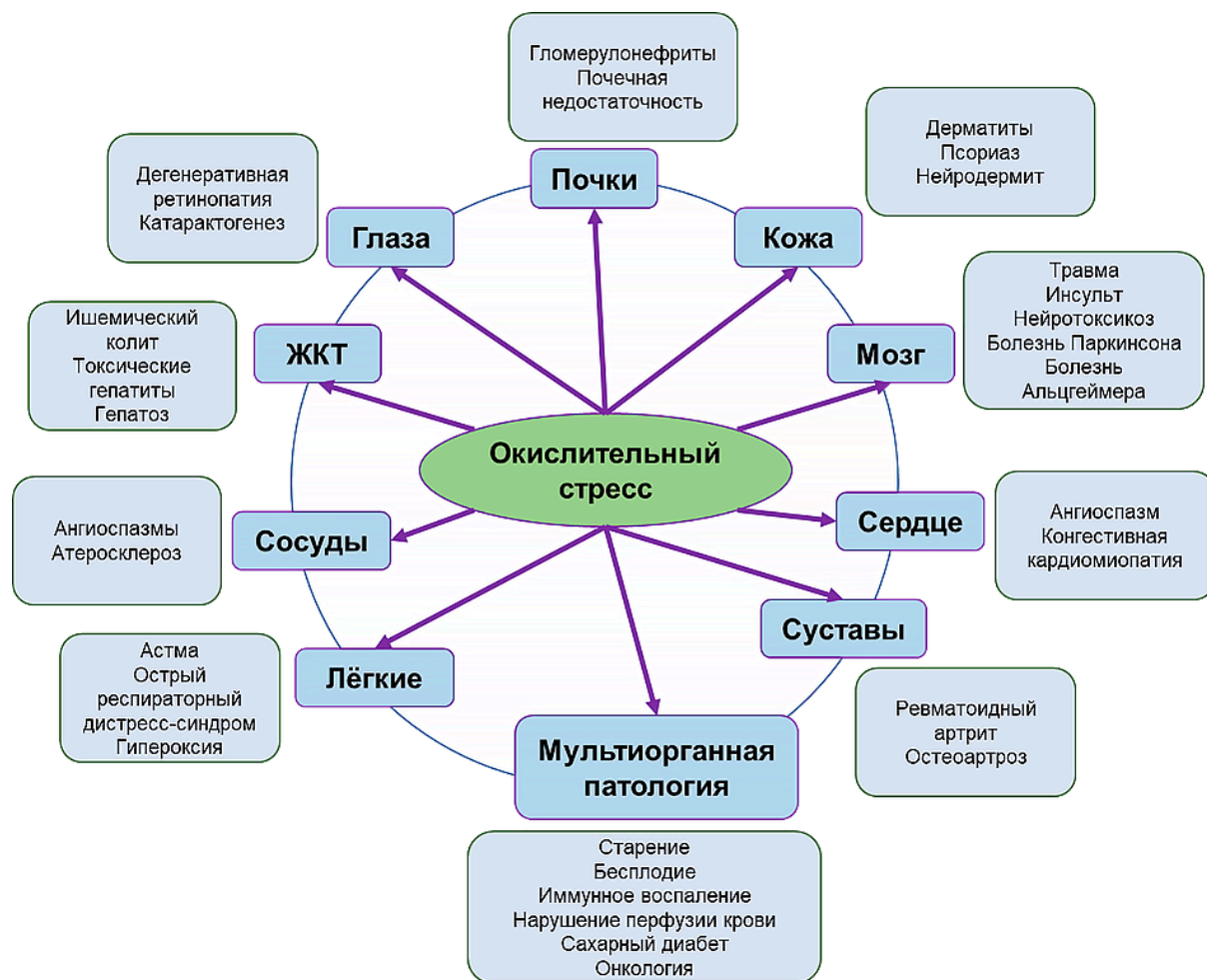


Рис. 2. Патофизиологические таргеты и последствия возрастного системного окислительного стресса [15 с модификациями].

Fig. 2. Pathophysiological targets and consequences of age-related systemic oxidative stress [15 with modifications].

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Следует отметить, что активизация свободно-радикальных процессов в клетках и тканях внутренних органов вызывает усиление образования в них эндогенных альдегидов, что приводит к прогрессированию карбонильного стресса. В результате распада липопероксидов в окисленных липопротеинах низкой плотности, а также перекисного окисления арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, образуются ненасыщенные альдегиды и малоновый диальдегид. В тоже время они участвуют в образовании комплексов с аминокетонами молекул апо-В-100, что вызывает деформацию организации частиц липопротеинов низкой плотности. Кроме того, малоновый диальдегид запускает процесс карбонилирования редокс-белков. Среди продуктов перекисного окисления липидов значимая роль в нарушении строения и функции клеточных структур принадлежит также реактив-

ных форм азота, обладающим токсическим влиянием на клетки и ткани организма [16–18].

Дополнительные продукты окисления белков позиционируются в качестве маркеров выраженности окислительного стресса: увеличение их уровня в крови связано с развитием возраст ассоциированных заболеваний.

Важное значение карбонильный стресс имеет в формировании внутриклеточных повреждений внутренних органов. В силу обширной распространенности протеинов и стабильности продуктов патологического действия реактивных форм кислорода и азота, исходы окислительной модификации белков считаются надежными маркерами оксидативного повреждения [19, 20].

В развитии окислительного стресса также играет роль активация матричных Zn- и Ca-зависимых металлопротеиназ, которые па-

тологически воздействуют на компартмент внеклеточного матрикса, регулируя его структурно-функциональные свойства при различных физиологических и патологических состояниях [21].

Воспаление неразрывно связано с окислительным стрессом, являясь скоординированным процессом, процесс развивается в тканях в ответ на их повреждение, вследствие воздействия агентов инфекционной и неинфекционной природы. Индукторы воспаления связываются с рецепторами и активируют биологические реакции в клетках, главным образом, макрофагах и тучных клетках, которые прямо или опосредованно действуют на сосудистую стенку и на клетки иммунной системы, определяя тем самым, экссудацию и миграцию [22].

Важное значение имеет открытие и возможность использования на практике маркеров окислительного стресса. Имеются результаты исследований, где в качестве маркеров измеряли уровни малонового диальдегида плазмы крови, супероксиддисмутазы эритроцитов, каталазы и глутатионпероксидазы, мочевой кислоты и общий антиоксидантный статус [23, 24].

Селен-зависимая глутатионпероксидаза 1 представляет собой один из ключевых ферментов, нейтрализующих внутриклеточные реактивные формы кислорода и азота [25].

#### **Окислительный стресс и сердечная недостаточность**

Одной из ведущих причин смертности во всем мире является сердечная недостаточность [26]. Это оправдывает напряженную научно-исследовательскую деятельность, нацеленную на более детальное понимание патофизиологии сердечной недостаточности.

В последние годы окислительный стресс и воспаление рассматриваются в качестве ведущих патофизиологических звеньев и факторов прогрессирования сердечной недостаточности. В то время как реактивные формы кислорода и азота могут играть сигнальные роли в здоровом сердце, нерегулируемая и чрезмерная продукция этих молекул может приводить к окислительному стрессу и повреждению кардиомиоцитов [27, 28].

При этом реактивные формы кислорода и азота оказывают разрушительное действие на внутриклеточный компартмент, включая митохондрии, способствуя каскаду формирования свободных радикалов и повышению внутриклеточного окислительного стресса, за счёт трансформации путей, связанных с электрическим ремоделированием, промоции апоптоза, фрагментации и увеличения проницаемости внешней мембраны митохондрий, а также активации гипертрофии кардиомиоцитов, фиброза и влияния на воспалительные реакции. Эти процессы вызывают функциональную и структурную дезадаптацию, формируя порочный круг, способствуя быстрому прогрессированию сердечной недостаточности [29, 30].

Реактивные формы кислорода индуцируют нарушение клеточного ионного гомеостаза, оказывая негативное влияние на обмен кальция в кардиомиоцитах, что через фокальную триггерную активность, либо через контуры повторного входа, может способствовать развитию желудочковых аритмий [31, 32].

Окислительный стресс может влиять на электрическую проводимость сердца несколькими путями: во-первых, через участие в формировании фокального фиброза миокарда – анатомической структуре повторного входа, во-вторых, влияние на экспрессию коннексина 43, который является основным компонентом щелевых соединений между кардиомиоцитами [33].

Окислительный стресс индуцирует апоптоз кардиомиоцитов, способствуя переходу от сердечной гипертрофии к сократительной дисфункции и сердечной недостаточности. Инициация апоптоза активируется по двум различным механизмам: экстраклеточному (внешнему) или внутреннему. При этом внешний путь реализуется через лиганды суперсемейства рецепторов апоптоза, такие как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , а внутренний путь, определяемый повреждением внутриклеточных структур, регулируется белками семейства Bcl-2. Оба сигнальных пути могут модулироваться реактивные формы кислорода [34, 35].

Ремоделирование внеклеточного матрикса и отложение коллагена являются ключевыми признаками перехода от компенсированной гипертрофии к систолической и диастолической дисфункции миокарда. Реактивные формы кислорода активируют трансформирующий фактор роста- $\beta$ , который занимает ключевую позицию в формировании фиброза, через ускоренную дифференцировку фибробластов [36]. Ряд исследований также подтвердили участие окислительного стресса в фиброзе сердца [37].

Сердечная недостаточность характеризуется системной воспалительной реакцией, о чем свидетельствует высокий уровень в плазме фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов-6, 1 и других циркулирующих медиаторов воспаления, увеличивающих выработку реактивных форм кислорода и азота. Системную воспалительную реакцию можно рассматривать как попытку кардиомиоцитов противодействовать стрессовому фактору, чтобы восстановить гомеостаз. Однако, когда воспаление сохраняется длительно, оно становится дезадаптивным, вызывая повреждение миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности [38, 39].

Нельзя не отметить, что при повреждении кардиомиоцитов эндогенно происходит непрерывная стимуляция Toll-подобных рецепторов, которые необходимы для быстрого распознавания патогенов посредством экзогенных лигандов с последующей активацией защитных механизмов. В результате активации Toll-подобных рецепторов происходят индукция синтеза провоспалительных



тельных цитокинов и интерферонов, обеспечивающих реализацию реакций врожденного иммунитета, а также осуществляется экспрессия молекул, которые приводят к активации Т-лимфоцитов (развитие адаптивного иммунного ответа), что также способствует ремоделированию сердца [40].

Таким образом, в патогенезе сердечной недостаточности большое значение имеет окислительный стресс, который способствует субклинической воспалительной реакции и

развитию кардиоваскулярного ремоделирования, приводя к систолической и диастолической дисфункции.

### Окислительный стресс и артериальная гипертензия

Окислительный стресс влияет на множество сигнальных молекул и путей во многих клетках, тканях, органах и системах, он представляет собой общий молекулярный механизм, объединяющий многофакторную мозаику, лежащую в основе гипертензии (рис. 3).

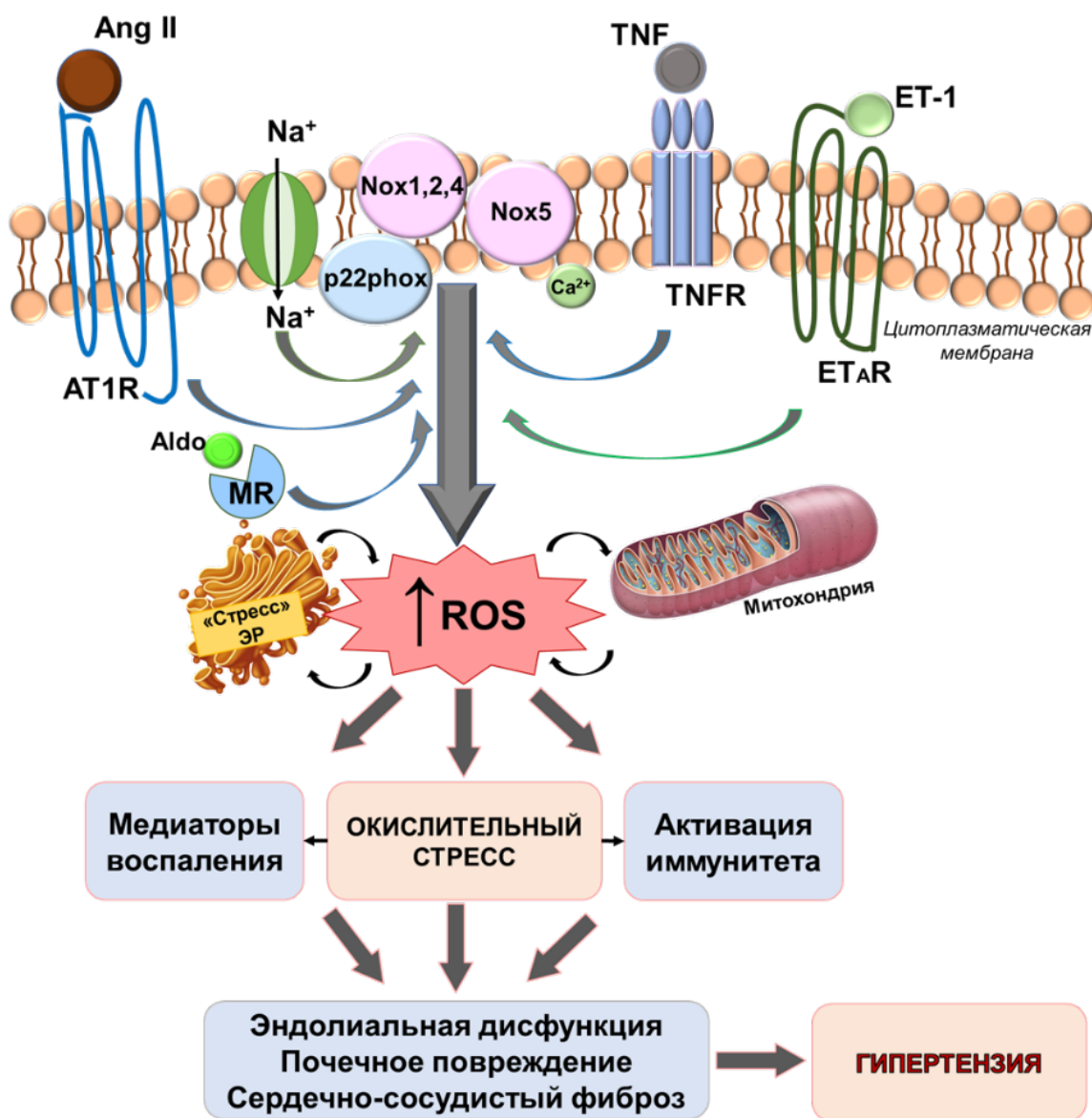


Рис. 3. Окислительный стресс как ключевой объединяющий фактор гипертензии [41 с модификациями].

Fig. 3. Oxidative stress as a unifying factor in hypertension [41 with modifications].

Примечание: Ang II – angiotensin II, AT1R – angiotensin II type 1 receptor, Aldo – aldosterone, MR – mineralocorticoid receptor, ROS – reactive oxygen species, Nox – NADPH oxidases, TNF – tumor necrosis factor, TNFR – tumor necrosis factor receptor, ET-1 – endothelin-1, ETaR – endothelin-1 type A receptor, ЭР – эндоплазматический ретикулум.

Общеизвестно, что в основе патогенеза артериальной гипертензии лежит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатoadrenalовой систем, с развитием тканевой

гипоксии, приводящей к избыточному образованию различных продуктов метаболизма, в том числе и реактивных форм кислорода. Повышенное образование реактивных форм кислорода

приводит к снижению доступности NO и, как следствие, к сужению сосудов, что способствует прогрессированию артериальной гипертензии [41].

Развитие окислительного стресса чревато серьезными нарушениями: дезорганизацией эндотелиоцитов, кардиомиоцитов, миофибробластов, изменениями их функциональной активности, модификации которых лежат в основе гипертензивных поражений сосудистой стенки [42].

Доказано воздействие повышенного потребления соли и перегрузки миокарда давлением на иммуновоспалительные процессы с повышением уровня Т-хелперов лимфоцитов, которые, в свою очередь, могут активировать иммунный каскад, что запускает синтез провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов-6, 17 и интерферона- $\gamma$  [43].

У больных артериальной гипертензией наблюдается повышение активности малонового диальдегида, который индуцирует развитие субклинического воспаления сосудистой стенки, а также отражает пероксидные изменения структуры липопротеинов низкой плотности [44].

Высокий уровень активности окислительных реакций свидетельствует о том, что артериальная гипертензия – одно из заболеваний, относящихся к окислительной патологии. Однако в патогенезе артериальной гипертензии остается много невыясненных и противоречивых вопросов, особенно в отношении сочетанных окислительных изменений.

#### Окислительный стресс и атеросклероз

В ряде исследований была продемонстрирована важная роль оксидативного стресса и нарушений антиоксидантной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического характера [45–48]. Атеросклероз рассматривают как отдельный вид общепатологического процесса, который, в свою очередь, занимает промежуточное положение между паравоспалением и типичным воспалением продуктивного типа [49]. Формирование макрофагальной инфильтрации, образованной из мигрирующих в интиму артерий моноцитов, сближает атеросклероз с продуктивным воспалением (рис. 4).



Рис. 4. Оксидативный стресс в механизмах повреждения сосудов [50 с модификациями].

Fig. 4. Oxidative stress in the mechanisms of vascular damage [50 with modifications].

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АФК – активные формы кислорода, АТФ – аденозинтрифосфат, НАДН – никотинамададениндинуклеотид, НАДФН – никотинамададениндинуклеотидфосфат, СОД – супероксиддисмутаза.

На различных стадиях атеросклероза в процесс могут вовлекаться CD8+ и CD4+T-клетки, а также NK-клетки [51]. Однако не вызывает сомнения то, что при атеросклерозе макрофагальная инфильтрация сосудистой стенки прямо связана с изменениями метаболического гомеостаза и факторами тканевого старения [52].

Согласно распространенной свободнорадикальной теории атерогенеза, процесс атеросклероза связан с накоплением атерогенных липопротеинов низкой плотности в крови, нарушением барьерной функции эндотелия сосудов, миграцией в субэндотелиальное пространство моноцитов и липопротеинов низкой плотности, их поглощением моноцитами с помощью рецепторов мусорщиков (scavenger receptor – SR), с последующей трансформацией моноцитов в обогащенные холестерином «пенистые» клетки и другие виды макрофагов с признаками M1-фенотипа или M2-фенотипа, с последующим развитием фибринозных изменений, с переходом в стадии атероматоза и кальциноза с последующей окклюзией просвета артерий и риском развития тромбозомболических осложнений [53–55]. Развитие окислительного стресса в эндотелии и макрофагах M1-фенотипа способствует дополнительной модификации липопротеинов низкой плотности, превращению их в лиганды рецепторов мусорщиков [56].

Лектиноподобный рецептор является ключевым рецептором для окисленных липопротеинов низкой плотности на эндотелиоцитах и сосудистых миоцитах. Высокая концентрация реактивных форм кислорода, рецепторов для окисленных липопротеинов низкой плотности и провоспалительных цитокинов запускает повышенную экспрессию лектиноподобных рецепторов на этих клетках, что стимулирует большую генерацию реактивных форм кислорода за счет активации NADPH-зависимых оксидаз с последующей стимуляцией редокс-зависимых белков, например, митоген-активируемых киназ, их подтипов, киназ, регулируемых внеклеточными сигналами 1 и 2 типа, Jun N-терминальных киназ и транскрипционного фактора NF-κB, а также способствует биосинтезу многих белков, участвующих в атерогенезе.

Взаимодействие лектиноподобных рецепторов с рецепторами окисленных липопротеинов низкой плотности инициирует в клетках процесс апоптоза и повреждение эндотелиальной выстилки с формированием эндотелиальной дисфункции. При этом происходит формирование порочного круга и прогрессирование атеросклероза [57–59].

Сегодня активно изучается редокс-чувствительная сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE, регулирующая уровень внутриклеточных антиоксидантов, с целью синтезировать молекулы для её активации. В ряде исследований демонстрируется антиатерогенное действие фактора ядерной транскрипции Nrf2 путем усиления синтеза белка UCP3

(uncoupling protein 3) для снижения продукции реактивных форм кислорода в митохондриях [60].

#### **Заключение.**

На данном этапе медицинской науки ясно определено значение окислительного (оксидативного) стресса как одного из ключевых патофизиологических механизмов при многих состояниях: воспалении, эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистых заболеваниях и других.

С учётом вышесказанного, безусловно, перспективным является изучение механизмов развития, разработка методов диагностики и коррекции окислительного стресса при развитии патологических состояний, с целью подбора эффективных схем лечения и профилактики осложнений при заболеваниях, связанных с окислительным стрессом.

***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. Статья подготовлена при поддержке внутривузовского гранта «Разработка интегрированной интеллектуальной системы взаимодействия «врач-пациент» при бронхиальной астме и коморбидной патологии». Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Jones D. Redox Pioneer: Professor Helmut Sies. *Antioxidants & Redox signaling*. 2014; 18 (21): 2459–2468. DOI: 10.1089/ars.2014.6037.
2. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *H Redox Biol*. 2015; (4): 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
3. Podgorska A, Burian M, Szal BA. Extracellular but extra-ordinarily important for cells: apoplastic reactive oxygen species metabolism. *Front Plant Sci*. 2017; (8): 1353. DOI: 10.3389/fpls.2017.01353.
4. Schrieber M, Chandel N. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*. 2014; 24 (10): 453–462. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.034.
5. Lenoir O, Flosseau K, Ma FX, et al. Specific control of pancreatic endocrine β- and δ-cell mass by class IIa histone deacetylases HDAC4, HDAC5, and HDAC9. *Diabetes*. 2011; 60: 2861–2871. DOI: 10.2337/db11-0440.
6. Cassuto J, Dou H, Czikora I, et al. Peroxynitrite disrupts endothelial caveolae leading to eNOS uncoupling and diminished flow-mediated dilation in coronary arterioles of diabetic patients. *Diabetes*. 2014; 63 (4): 1381–1393. DOI: 10.2337/db13-0577.

7. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018; 1859 (9): 940–950. DOI: 10.1016/j.bbambio.2018.05.019.
8. Bibli S, Zhou Z, Zukunft S, et al. Tyrosine phosphorylation of eNOS regulates myocardial survival after an ischaemic insult: role of PYK2. *Cardiovascular Research.* 2017; 113: 926–937. DOI: 10.1093/cvr/cvx058.
9. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний // *Акушерство и гинекология.* – 2021. – №2. – С.150–156. [Il'ina IYu, Dobrohotova YuE. Rol' oksislitel'nogo stressa v razvitii ginekologicheskikh zabolevanij [Role of oxidative stress in the development of gynecological diseases]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology].* 2021; 2: 150–156. (In Russ.)). DOI: 10.18565/aig.2021.2.150-156.
10. Черданцев Д.В., Николаева Л.П., Степаненко А.В., и др. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2010. – №5. – С.127–130. [Cherdancev DV, Nikolaeva LP, Stepanenko AV, Dyatlov VYu. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze sosudistyh oslozhenij saharnogo diabeta [The role of oxidative stress in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij [Journal of Basic and Applied Research International].* 2010; 5: 127–130. (In Russ.)).
11. Ni HM, Williams JA, Ding WX. Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control. *Redox Biol.* 2015; (4): 6–13. DOI: 10.1016/j.redox.2014.11.006.
12. Brand M. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med.* 2016; 100: 14–31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001.
13. Seddon M, Looi YH, Shah AM. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart.* 2007; 93: 903–907. DOI: 10.1136/hrt.2005.068270.
14. Залетова Т.С. Патофизиология ожирения и ассоциированной с ним сердечно-сосудистой патологии // *Вопросы диетологии.* – 2014. – Т. 4, №1. – С.29–33. [Zaletova TS. Patofiziologiya ozhireniya i associirovannoj s nim serdechno-sosudistoj patologii [Pathophysiology of obesity and associated cardiovascular pathology]. *Voprosy dietologii [Dietetics Journal].* 2014; 4 (1): 29–33. (In Russ.)).
15. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов С.О., и др. Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – новые грани фармакотерапевтических опций в современной андрологической практике // *Эффективная фармакотерапия.* – 2018. – № 9. – С.20–37. [Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov SO, Tishova YuA. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze andrologicheskikh zabolevanij. Tioktovaya (alfa-lipoevaya) kislota – novye grani farmakoterapevticheskikh opcij v sovremennoj andrologicheskoy praktike [Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Andrological Diseases. Thioctic (Alpha-Lipoic) Acid (Espa-Lipon) – New Edges of Pharmacotherapeutic Options in Modern Andrological Practice]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy].* 2018; 9: 20–37. (In Russ.)).
16. Dutta EH, Behnia F, Boldogh I, et al. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod.* 2016; 22 (2): 143–157. DOI: 10.1093/molehr/gav074.
17. Forstermann U, Sessa WS. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal.* 2012; 33 (7): 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
18. Ахминеева А.Х. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* – 2015. – № 4. – С.8–12. [Ahmineeva AH. Belkovyj oksidativnyj stress pri sochetannoj respiratorno-kardial'noj komorbidnosti [Protein oxidative stress in combined respiratory-cardiac comorbidity]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» [Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»].* 2015; (4): 8–12. (In Russ.)).
19. Горшунова Н.К., Рахманова О.В. Оксидативный стресс и его разновидности в патогенезе артериальной гипертонии // *Современные проблемы науки и образования.* – 2018. – № 3. – С.67. [Gorshunova NK, Rahmanova OV. Oksidativnyj stress i ego raznovidnosti v patogeneze arterial'noj gipertonii [Oxidative stress and its variations in the pathogenesis of arterial hypertension]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education].* 2018; (3): 67. (In Russ.)).
20. Tenkorang MA, Snyder B, Cunningham RL. Sex-related differences in oxidative stress and neurodegeneration. *Steroids.* 2018; 133: 21–27. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.12.010.
21. Магомедов М.М., Магомедов А.А. Роль окислительного стресса и матриксных металлопротеиназ в патогенезе трофических язв // *Современные проблемы науки и образования.* – 2019. – №1. – С.39. [Magomedov MM, Magomedov AA. Rol' oksislitel'nogo stressa i matriksnyh metalloproteinaz v patogeneze

- troficheskikh yazv [The role of oxidative stress and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of trophic ulcers]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2019; 1: 39. (In Russ.).
22. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 428–435. DOI: 10.1038/nature07201.
  23. Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, et al. Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2019; 14 (9): e0214264. DOI: 10.1371/journal.pone.0214264.
  24. Романенко И.А., Полятыкина Т.С., Маврычева Н.В., и др. Динамика метаболических показателей, маркеров окислительного стресса и повреждения сосудистой стенки при лечении больных ожирением с предиабетом // *Клиническая медицина*. – 2016. – Т.94, №3. – С.221–224. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-3-221-224. [Romanenko IA, Polyatykina TS, Mavrycheva NV, Budnikova NV, Grinshtejn VB. Dinamika metabolicheskikh pokazatelej, markerov oksilitel'nogo stressa i povrezhdeniya sosudistoj stenki pri lechenii bol'nyh ozhireniem s prediabetom [Dynamics of metabolic characteristics, markers of oxidative stress and vascular wall damage during treatment of obese pre-diabetic patients]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical Medicine]. 2016; 94 (3): 221–224. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-3-221-224. (In Russ.).]
  25. Jun-Won Y. Glutathione peroxidase-1 inhibits transcription of regenerating islet-derived protein-2 in pancreatic islets. *Free Radic Biol Med*. 2019; 134: 385–393. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.024.
  26. Нестеров В.С., Урванцева И.А. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения // *Лечащий врач*. – 2018. – №7. – С.11–14. [Nesterov VS, Urvanceva IA. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': sovremennyye problemy i puti ih resheniya [Chronic heart failure: modern problems and their solutions]. *Lechashchij vrach* [Lechaschi vrach]. 2018; (7): 11–14. (In Russ.).]
  27. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301: H2181–H2190. DOI:10.1152/ajpheart.00554.2011.
  28. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
  29. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27 (5): 494–510. DOI: 10.1177/2047487319870344.
  30. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest*. 2018; 128 (9): 3716–3726. DOI: 10.1172/JCI120849.
  31. Beckendorf L, Linke WA. Emerging importance of oxidative stress in regulating striated muscle elasticity. *J Muscle Res Cell Motil*. 2015; 36: 25–36. DOI: 10.1007/s10974-014-9392-y.
  32. Adameova A, Anureet S, Adameova ND. A Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (12): 4200. DOI: 10.3390/ijms21124200.
  33. Morotti S, Grandi E. Quantitative systems models illuminate arrhythmia mechanisms in heart failure: Role of the Na<sup>+</sup> - Ca<sup>2+</sup> - Ca<sup>2+</sup> / calmodulin-dependent protein kinase II-reactive oxygen species feedback. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2019; 11 (2): e1434. DOI: 10.1002/wsbm.1434.
  34. Yang W, Wang BH, Wang I, et al. Inhibition of Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 Attenuates Myocyte Hypertrophy and Fibroblast Collagen Synthesis. *Heart Lung Circ*. 2019; 28 (3): 495–504. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.12.001.
  35. Masi S, Viridis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. *Vascul Pharmacol*. 2019; 115: 13–17. DOI: 10.1016/j.vph.2019.01.004.
  36. Liu RM. Reciprocal regulation of TGF- $\beta$  and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis. *Desai Redox Biol*. 2015; 6: 565–577. DOI: 10.1016/j.redox.2015.09.009.
  37. Sinphitukkul K, Manotham K, Eiam-Ong S. Aldosterone nongenomically induces angiotensin II receptor dimerization in rat kidney: role of mineralocorticoid receptor and NADPH oxidase. *Arch Med Sci*. 2019; 15 (6): 1589–1598. DOI: 10.5114/aoms.2019.87135.
  38. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Reviews Cardiol*. 2014; 11: 255. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.28.
  39. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: The cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015; 116: 1254–1268. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
  40. Liu L, Wang Y, Cao ZY, et al. Up-regulated TLR4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2015; 19: 2728–2740. DOI: 10.1111/jcmm.12659
  41. Rhian MT, Francisco JR, Rheure A, et al. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020; 36: 659–670. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.081.

42. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., и др. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – №4. – С.8–12. [Ahmineeva AH, Polunina OS, Sevost'yanova IV, Voronina LP, Polunina EA. Belkovyj oksidativnyj stress pri sochetannoj respiratorno-kardial'noj komorbidnosti [Protein oxidative stress in combined respiratory-cardiac comorbidity]. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» [Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health»]. 2015; 4: 8–12. (In Russ.)].
43. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic Th-17 cells. *Nature*. 2013; 496 (7446): 496–518. DOI: 10.1038/nature11868.
44. Горшунова Н.К., Мауер С.С. Взаимодействие вазотонических биоэффекторов в патогенезе эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии на фоне старения // Успехи геронтологии. – 2012. – Т.25, №3. – С.461–467. DOI: 10.1134/S2079057013020070. [Gorshunova NK, Mauer SS. Vzaimodejstvie vazotonicheskikh bioeffektorov v patogeneze endotelial'noj disfunkcii pri arterial'noj gipertenzii na fone starenija [Interaction of vasotonic bioeffectors in endothelial dysfunction pathogenesis due to arterial hypertension on aging]. Uspekhi gerontologii [Advances in gerontology]. 2012; 25 (3): 461–467. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S2079057013020070.
45. Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients*. 2019; 11 (9): 2090. DOI: 10.3390/nu11092090.
46. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, et al. Oxidative stress in hemodialysis patients: a review of the literature. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2017; 2017: 3081856. DOI: 10.1155/2017/3081856.
47. Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, et al. Oxidative stress in disease and aging: mechanisms and therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 4310469. DOI: 10.1155/2017/4310469.
48. Бенимецкая К.С., Атюков П.А., Астраков С.В. Новые возможности гиполипидемической терапии // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №4. – С.65–81. [Benimeckaya KS, Atyukov PA, Astrakov SV. Noveye vozmozhnosti gipolipidemicheskoy terapii [New possibilities of hypolipidemic therapy]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie [Siberian Medical Review]. 2017; 4: 65–81. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-65-81.
49. Gusev EYu, Zotova NV. Cellular stress and general pathological processes. *Curr. Pharmac. Design*. 2019; 25: 251–297. DOI: 10.2174/1381612825666190319114641.
50. Durham AL, Speer MY, Scatena M. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*. 2018; 114: 590–600. DOI: 10.1093/cvr/cvy010.
51. Kyaw T, Peter K, Li Y, et al. Cytotoxic lymphocytes and atherosclerosis: significance, mechanisms and therapeutic challenges. *Br J Pharmacol*. 2017; 174 (22): 3956–3972. DOI: 10.1111/bph.13845.
52. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW, et al. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017; 25 (4): 231–242. DOI: 10.1007/s12471-017-0959-2.
53. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ, et al. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev*. 2017; 97: 1127–1164. DOI: 10.1152/physrev.00031.2016.
54. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118 (4): 653–667. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306256.
55. Alshaarawy O, Elbaz HA, Andrew ME. The association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and cardiovascular disease in the US population. *Environ Int*. 2016; 89: 174–178. DOI: 10.1016/j.envint.2016.02.006.
56. Habib A, Finn AV. The role of iron metabolism as a mediator of macrophage inflammation and lipid handling in atherosclerosis. *Front. Pharmacol*. 2014; 5: 195. DOI: 10.3389/fphar.2014.00195.
57. Siqueira J, Abdul ZI, Russell DA, et al. Clinical and preclinical use of LOX-1-specific antibodies in diagnostics and therapeutics. *J. Cardiovasc. Transl. Res*. 2015; 8 (8): 458–465. DOI: 10.1007/s12265-015-9655-z.
58. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека // Медицинская иммунология. – 2020. – Т.22, №1. С.7–48. [Gusev EYu, Zotova NV. Fiziologicheskaya i patogeneticheskaya rol' receptorov-musorshchikov u cheloveka [Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans]. Medicinskaya immunologiya [Medical Immunology]. 2020; 22 (1): 7–48. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/15630625-PAP-1893.
59. Zani IA, Stephen SL, Mughal NA. Ryanodine receptor structure and function in health and disease. *Cells*. 2015; 4 (2): 178–201. DOI: 10.1007/978-981-10-7757-911.
60. Meng-Chen L. The Keap1-Nrf2-ARE Pathway As a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update. *L Meng-Chen*. 2016; 36 (5): 924–963. DOI: 10.1002/med.21396.

## РОЛЬ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ ЛАПАРОТОМНОЙ РАНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**КОНТОРЕВ КОНСТАНТИН ВАСИЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0641-5720; ResearcherID: AAK-1749-2021; аспирант кафедры факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: kkontorev@mail.ru

**ЗДЗИТОВЕЦКИЙ ДМИТРИЙ ЭДУАРДОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2498-3844; AuthorID: 242540; ResearcherID: Q-5439-2016; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: zdz64@mail.ru

**БОРИСОВ РОМАН НИКОЛАЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-9670-9476; AuthorID: 543149; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора Ю.М. Лубенского ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: boron-5@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Раневая боль и послеоперационные осложнения являются основной проблемой больных, оперированных на органах брюшной полости. В большинстве случаев эти две проблемы взаимосвязаны, ввиду чего их решение требует комплексного современного подхода. **Цель исследования** – оценка литературных данных для выявления причинно-следственной связи между раневой болью и некоторыми осложнениями после абдоминальных операций, а также определения преимуществ локальной анестезии лапаротомной раны местными анестетиками с учётом их дополнительных благоприятных свойств. **Материал и методы.** В обзоре на основе анализа отечественных и зарубежных статей представлены структура основных раневых, интра- и экстраабдоминальных осложнений после лапаротомии, а также их главные производящие факторы. Более того, наглядно показана роль боли в течение послеоперационного периода с её полиорганным воздействием. Рассмотрены свойства местных анестетиков с их не используемыми в обыденности нестандартными эффектами, а также проведено сравнение публикаций в отношении преимуществ местной анестезии в рану с системным введением парентеральных (наркотических и ненаркотических) анальгетиков, где учитывались и побочные действия. **Результаты и их обсуждение.** Раневые, внутри- и внебрюшные осложнения после лапаротомий обладают большой распространённостью в наши дни. Боль в области раны имеет важное значение в развитии каждого из них: провоцирует гиподинамию в послеоперационном периоде, способствует развитию пареза кишечника, снижению экскурсии грудной клетки и, как следствие, ухудшению качества жизни. Всё это провоцирует повышение внутрибрюшного давления, нарушение трофики органов брюшной полости, ишемию раны в области швов, застойные явления в лёгких, что ухудшает гемодинамику, из чего вытекают системные последствия. Местные анестетики лишены известных побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов, сильнодействующих и наркотических анальгетиков, а также обладают дополнительными положительными локальными эффектами. **Выводы.** Анализ научных публикаций показал, что использование непрерывной инфузии в рану местных анестетиков в предбрюшинное пространство срединной лапаротомной раны, является перспективным методом купирования раневой боли и профилактики послеоперационных раневых, интра- и экстраабдоминальных осложнений.

**Ключевые слова:** срединная лапаротомия, послеоперационные осложнения, местные анестетики, раневая боль.

**Для ссылки:** Конторев, К.В. Роль местной анестезии лапаротомной раны в профилактике послеоперационных осложнений / К.В. Конторев, Д.Э. Здзитовецкий, Р.Н. Борисов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.118–124 DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).118-124

## THE ROLE OF LOCAL ANESTHESIA OF A LAPAROTOMIC WOUND IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

**KONTOREV KONSTANTIN V.**, ORCID ID: 0000-0002-0641-5720; Researcher ID: AAK-1749-2021; postgraduate student, Department of General Surgery named after professor Yu.M.Lubensky, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenetsky, 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, e-mail: kkontorev@mail.ru

**ZDZITOVETSKY DMITRII E.**, ORCID ID: 0000-0002-2498-3844; AuthorID: 242540; ResearcherID: Q-5439-2016; D. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of General Surgery named after professor Yu.M.Lubensky, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenetsky, 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, e-mail: zdz64@mail.ru

**BORISOV ROMAN N.**, ORCID ID: 0000-0001-9670-9476; AuthorID: 543149; C. Med. Sci., Associate Professor, Department of General Surgery named after professor Yu.M.Lubensky, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenetsky, 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 1, e-mail: boron-5@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** Wound pain and postoperative complications are a leading problem for patients operated on abdominal organs. In most cases, these two issues are interrelated; that is why their management requires a comprehensive modern approach. **Aim.** The aim of the study is to evaluate the literature data to identify a causal relationship between wound pain and some complications after abdominal surgeries and to determine the advantages of local anaesthesia of a laparotomic wound, taking into account its additional favourable features. **Material and methods.** Based on the analysis of Russian and foreign articles, the review presents the structure of the main wound, intra- and extra-abdominal complications after laparotomy, and their producing factors. Moreover, the role of pain during the postoperative period with its multiorgan effect is clearly demonstrated. We considered characteristics of local anaesthetics with their non-standard effects, as well as a comparison of publications regarding the advantages of local anaesthesia in the wound with the systemic administration of parenteral (narcotic and non-narcotic) analgesics, where side effects were also analyzed. **Results and discussion.** Wound, intra- and extra-abdominal complications after laparotomy are very common today. Pain in the wound area is important in developing each of the complications: it provokes hypodynamia in the postoperative period, develops intestinal paresis, reduces the chest excursion and, as a result, worsens the life quality. All this provokes an increase in intra-abdominal pressure, impaired blood circulation of abdominal organs, wound ischemia in the suture area, lung congestion, which worsens hemodynamics and leads to the systemic consequences. Local anaesthetics are devoid of the well-known side effects of narcotic analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. However, they have additional positive local effects. **Conclusion.** Scientific data analysis has shown that continuous infusion of local anaesthetics into the preperitoneal space of a median laparotomic wound is a promising method for relieving wound pain and preventing postoperative intra- and extra-abdominal complications.

**Key words:** midline laparotomy, postoperative complications, local anesthetics, wound pain.

**For reference:** Kontorev KV, Zdzitovetsky DE, Borisov RN. The role of local anesthesia of a laparotomic wound in the prevention of postoperative complications. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1):118–124. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).118-124.

**В**ведение. Раневая боль и послеоперационные осложнения являются основной проблемой больных, оперированных на органах брюшной полости. В большинстве случаев эти две проблемы взаимосвязаны, ввиду чего их решение требует комплексного современного подхода.

**Цель исследования** – оценка литературных данных для выявления причинно-следственной связи между раневой болью и некоторыми осложнениями после абдоминальных операций, а также определения преимуществ локальной анестезии лапаротомной раны местными анестетиками с учётом их дополнительных благоприятных свойств.

**Материал и методы.** В обзоре на основе анализа отечественных и зарубежных статей представлены структура основных раневых, интра- и экстраабдоминальных осложнений после лапаротомии, а также их главные производящие факторы. Более того, наглядно показана роль боли в течение послеоперационного периода с её полиорганным воздействием. Рассмотрены свойства местных анестетиков с их не используемыми в обыденности нестандартными эффектами, а также проведено сравнение публикаций в отношении преимуществ местной анестезии в рану с системным введением парентеральных (наркотических и ненаркотических) анальгетиков, где учитывались и побочные действия.

**Результаты и их обсуждение. Послеоперационные внутрибрюшные осложнения в абдоминальной хирургии.** Интраабдоминальные осложнения, возникающие после хирургических вмешательств на органах брюшной полости, встречаются довольно часто в современном мире. Зачастую они развиваются после операций, выполненных по поводу диффузного и разлитого пе-

ритонита, панкреонекроза с осложнениями, острой кишечной непроходимости и травм живота [1].

Послеоперационный перитонит по праву считается самым частым абдоминальным осложнением, требующим повторного хирургического пособия. По статистике его встречаемость достаточно вариативна, но может достигать даже 80% [1, 2].

К наиболее распространенным причинам развития перитонита в послеоперационном периоде следует отнести несостоятельность кишечного шва, неадекватную санацию, желчеистечение, некроз кишечной стенки ишемического характера, а также первичную патологию, ранее не диагностированную [1, 3, 4, 5].

На втором месте среди причин развития интраабдоминальных осложнений находится ранняя спаечная кишечная непроходимость (около 23,2%). Отправным моментом в ее развитии служит сохранение воспалительного процесса в брюшной полости [1]. Примерно у 25% пациентов ранняя спаечная кишечная непроходимость разрешается без оперативного лечения. Различий в результатах лечения между больными, оперированными по экстренным и отсроченным показаниям, не было, учитывая отличия в сроках оперативного лечения [3, 6, 7, 8].

Несколько реже встречаются абсцессы брюшной полости. К пусковым механизмам в их развитии следует отнести неадекватную санацию и дренирование брюшной полости если лапаротомия выполнялась первично, а также ее инфицирование при вскрытии просвета полого органа. Малоинвазивные пункции и дренирование под ультразвуковым контролем в настоящие дни являются наиболее перспективными видами вмешательств при лечении внутрибрюшных абсцессов. Эти технологии позволя-



ют значительно уменьшить число осложнений и сократить койко-день [1, 6, 9].

Следует отметить, что в 11,0 % случаев причиной послеоперационных осложнений в брюшной полости являются кровотечения. В основном это возникает ввиду отсутствия полноценного гемостаза при операциях на поджелудочной железе, желчном пузыре и внепеченочных желчных протоках, желудке, 12-перстной кишке, а также по поводу закрытых и открытых травм живота, аппендэктомий, ранений паренхиматозных органов не диагностированных ранее, ятрогенных ранений селезенки и кровотечений из неустановленных источников [1]. Однако, это осложнение довольно редко встречается в абдоминальной трансплантологии, где его процент не превышает 9% [1, 2, 10].

Парез желудочно-кишечного тракта принято относить к основной группе послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии [2, 3, 8, 9]. В частности, паралитическая кишечная непроходимость – значимая причина длительной госпитализации [8]. Возникновение этого состояния объясняется тем, что при операциях на органах брюшной полости травмируется брюшина, в которой имеется много рецепторов, что создает условия для расстройств циркуляции в стенке органов желудочно-кишечного тракта и усиленной импульсация симпатки, а это сопровождается повышением количества катехоламинов в крови [1, 8, 11].

**Послеоперационные раневые осложнения в абдоминальной хирургии.** Опасным осложнением экстренных операций на органах брюшной полости является эвентрация. В экстренных ситуациях частота эвентрации достигает 10–12 %, сопровождаясь летальными исходами у 40–60 % больных [12]. Это осложнение довольно разнообразно по своей этиологии. Значительное количество авторов считают основной причиной эвентрации три группы факторов, которые вызывают быстро развивающийся дефект передней брюшной стенки, а именно в ее мышечно-апоневротическом слое. Местные факторы входят в первую группу и определяют заживление раны в послеоперационном периоде, общие причины составляют вторую группу, они препятствуют регенерации тканей, а третью группу составляют факторы, приводящие к неадекватному повышению внутрибрюшинного давления (ВБД) в послеоперационном периоде [12, 13]. Перитонит и инфекционные осложнения со стороны раны по праву считаются основными факторами развития эвентраций. Не последнее место в отношении этиологии данного осложнения принадлежит погрешностям хирургической техники, расстройствам свертывающей системы крови и бронхо-пульмональной недостаточности [2, 12]. Частота ишемического некроза краев лапаротомной раны по различным данным варьируется, однако, на фоне других раневых осложнений располагается не на ведущих позициях. В структуре его причин фигурирует повышение ВБД, нарушение трофики вследствие чрезмерного

натяжения лигатур, местное распространение воспалительного процесса [11, 14].

Распространенной проблемой являются серомы (около 15-20%), а также инфильтраты (2,5 %), нагноения послеоперационных ран (не превышает 8%) [15, 16, 17] и другие инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) после висцеральной хирургии путем лапаротомии. Общая их частота особенно высока (14-25%). Основная причина – интраабдоминальное инфицирование. Факторы риска, увеличивающие частоту раневых осложнений, включают пожилой возраст, недоедание, анемию, гипопроотеинемию, уремию, показатель ВБД, легочные заболевания [10, 18].

**Внебрюшные осложнения в абдоминальной хирургии.** Респираторные инфекционные заболевания, дыхательную недостаточность, плевральный выпот, пневмоторакс, ателектаз, явления бронхоспазма и аспирационной пневмонии относят к общим возможным осложнениям после проведенного оперативного вмешательства вне зависимости от индивидуальных особенностей пациента, в то время как развитие пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии и острого дистресс-синдрома относят к индивидуальным осложнениям конкретного больного с определенными факторами риска [19, 20].

По научным публикациям зарубежных коллег распространенность респираторных осложнений в послеоперационном периоде составляет 1–23%. [20]. Их возникновение обусловлено несколькими показателями: соматическим статусом пациента, эффектами анестезиологического пособия и наличием факта оперативного вмешательства на органах респираторной системы [19–22].

Роль боли в течение послеоперационного периода. Боль является серьезной проблемой среди хирургических пациентов: почти 50% пациентов сообщают о тревоге по поводу послеоперационной боли, а от 30 до 86% оперированных пациентов оценивают свою боль как умеренную или сильную [23]. Острая боль после лапаротомии проявляется в виде висцеральной, что требует принятия мультимодального подхода к эффективному обезболиванию, основная цель которого состоит в устранении боли с минимальными побочными эффектами [24, 25, 26].

Кроме этого, выраженная боль усиливает инертность дыхательных мышц, что влечет за собой явления дыхательной недостаточности. Значительный послеоперационный болевой синдром препятствует адекватному откашливанию, затрудняет естественное дренирование бронхиального секрета, что, в свою очередь, приводит к развитию ателектазов и, как следствие, присоединению легочной инфекции. Раневая боль запускает целый каскад патологических реакций, которые представляют собой совокупность воспалительных, метаболических и эндокринных процессов, развивающихся в результате операционной травмы и приводящих к нарушениям

нормального функционирования всех жизненно важных систем организма [27, 28].

Плохо контролируемая послеоперационная боль отрицательно влияет на функцию, восстановление и качество жизни [29, 30]. Напротив, с принятием процедурно-специфичного контроля послеоперационной боли в протоколах ускоренного восстановления после операции (в частности, по протоколам ERAS) эффективный контроль боли сокращает продолжительность пребывания в больнице, стационарные расходы, частоту респираторных и тромбоемболических осложнений, а так же способствует более ранней активизации больного [31].

После лапаротомии стандартным подходом к послеоперационной анальгезии является мультимодальная терапия, включающая пероральные анальгетики и анальгезию, контролируемую пациентом (patient controlled analgesia – PCA), или эпидуральную анальгезию, при этом фентанил или морфин являются наиболее распространенными анальгетиками, используемыми при PCA. Однако побочные эффекты, связанные с опиоидами, особенно плохо переносятся в общей хирургии, где вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта остаются на лидирующих позициях. Опиоиды могут обострять кишечные симптомы, такие как тошнота и рвота, ослабление перистальтики (парез) и запор. Кроме того, опиоиды нередко вызывают угнетение дыхания [32, 33, 34].

Низкие показатели боли наблюдаются при непрерывной локальной инфузии местного анестетика внутри раневого ложа, что также сокращает койко-день [32, 35]. Использование непрерывной инфузии местного анестетика в рану связано с уменьшением затрат на стационарное лечение, в сравнении с другими вышеупомянутыми методами [36].

**Дополнительные положительные свойства местных анестетиков.** Отечественные и зарубежные ученые провели ряд экспериментальных исследований и определили механизм действия местных анестетиков (МА) на всех уровнях патогенеза, присущего операционной ране. Важным звеном выступает их способность ингибировать действие клеток лейкоцитарного ряда в отношении синтеза медиаторов воспаления: простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Напрашивается вывод о патологической иммуносупрессии, однако местные анестетики не влияют на активацию нейтрофилов, они селективно подавляют их «прайминг». Это препятствует гиперреактивности лейкоцитарного звена по отношению к собственным клеткам и способствует развитию нормергического ответа на повреждение [37].

Системное введение растворов местных анестетиков оказывает центральные и периферические эффекты. На периферии это проявляется в подавлении синтеза медиаторов воспаления, на

центральном уровне – в стимуляции нейрональных ответов в спинном мозге (на уровне задних рогов). Анестетики также обладают модулирующим эффектом на гладкую мускулатуру кишечника. Причина этого, по всей видимости, кроется в блокаде тормозных рефлексов, происходящих из мезентериального сплетения [37].

На сегодняшний день доказано, что МА обладают антибактериальным, противовирусным и противогрибковым эффектами [38, 39].

В опубликованных Овечкиным А.М. и соавторами материалах статьи 2013 г. освещается опыт исследований ученых XX-XXI веков, где антибактериальное действие местных анестетиков, которое и по сей день остается мало изученным, обусловлено повреждением клеточных мембран бактерий. Так в статье подчеркивается, что ропивакаин при концентрации 0,2% обладает слабыми антибактериальными свойствами, а с концентрацией вещества в 1% обладает выраженным бактерицидным действием по отношению к *E. Coli* и *S. Aureus*. Кроме этого, в статье освещены предположения о вазодилатирующем действии местного анестетика в ране, что улучшает локальный кровоток и, как следствие, более совершенный иммунный ответ в очаге [40].

Зарубежные коллеги подчеркивают, что наличие у МА противомикробных свойств приводит к их применению в клинике для различных целей, таких как профилактика инфекции области хирургического вмешательства (в частности, в послеоперационной ране), предотвращает вероятность возникновения катетер-ассоциированных инфекций. Исследования показали, что разные МА проявляют разную степень антимикробного эффекта, что может быть связано с несколькими факторами, такими как разные структуры, концентрации, продолжительность воздействия, тип исследуемого микроорганизма и различные условия воздействия (например, температура).

Хотя основные механизмы противомикробного действия МА не полностью изучены, согласно исследованиям, предполагаемая сущность ингибирующего действия МА на бактерии может заключаться в нарушении структуры клеточной мембраны бактериальной клетки, ингибировании синтеза клеточной стенки, дисфункции дыхания микроорганизма, изменениях в синтезе ДНК, лизисе протопластов, нарушении проницаемости и утечке внутриклеточных компонентов, ультраструктурных изменениях и ингибировании ферментативной активности цитоплазматической мембраны [41, 42, 43].

Ропивакаин и лидокаин, помимо прочего, подавляют пролиферацию раковых клеток [40]. Кроме того, доказано, что регионарная анестезия снижает риск рецидива рака [44]. Одна из предложенных гипотез для объяснения улучшения исходов рака при регионарной анестезии может быть связана с противоопухолевым действием

местных анестетиков, включая предотвращение пролиферации, миграции или инвазии раковых клеток. Было показано, что периоперационная внутривенная инфузия лидокаина снижает послеоперационную боль и потребность в опиоидах [45, 46]. Этот препарат способен индуцировать апоптоз и подавлять рост опухоли молочной железы человека [47], а также другие *in vitro* [48]. Кроме того, сообщалось об усилении сенсibilизации клеток рака груди к химиотерапевтическим препаратам под действием лидокаина [49].

Применение таких адъювантов как симпатомиметики (адреналин), альфа-2-адреномиметики (клонидин и дексмететомидин) и глюкокортикостероиды значительно потенцируют локальное действие местных анестетиков [50, 51].

**Выводы.** Как показали многочисленные исследования, польза от применения местных анестетиков локально в срединную лапаротомную рану достигается не только их обезболивающим действием, а также противовоспалительным, антибактериальным, противовирусным и антигрибковыми эффектами. Более того, использование непрерывной инфузии в рану местных анестетиков, а именно в предбрюшинное пространство, приобрело популярность ввиду отсутствия у них побочных эффектов опиоидов, что позволяет избежать нежелательных последствий нейроаксиальной блокады. Все вышеизложенное непосредственно указывает на перспективность использования локально в лапаротомную рану местных анестетиков, которая заключается в улучшении течения послеоперационного периода: снижение боли в первые сутки после операции, более ранняя активизация пациентов, улучшение качества жизни, уменьшение количества раневых, интра- и экстраабдоминальных осложнений, снижение количества койко-дней.

**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. Малков И.С., Филиппов В.А., Коробков В.Н., и др. Диагностика и хирургическая тактика у больных с послеоперационными интраабдоминальными осложнениями // Современная медицина – 2019. – №2 (14). – С. 134. [Malkov IS, Filippov VA, Korobkov VN, et al. Diagnostika i hirurgicheskaya taktika u bol'nyh s posleoperacionnymi intraabdominal'nymi oslozheniyami [Diagnosis and surgical tactics in patients with postoperative intraabdominal complications]. *Sovremennaya medicina* [Modern medicine]. 2019; 2 (14): 134. (In Russ.)].
2. Besignor T, Lefevre JH, Creavin B, et al. Postoperative Peritonitis After Digestive Tract Surgery: Surgical Management and Risk Factors for Morbidity and Mortality, a Cohort of 191 Patients. *World J Surg.* 2018; 42 (11): 3589-3598.
3. Мохов Е.М., ред. Материалы научно-практической конференции врачей России с международным участием // Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2015. – Вып. 8. – С.116–117. [Mohov EM, ed. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii vrachej Rossii s mezhdunarodnym uchastiem* [Materials of the scientific and practical conference of Russian doctors with international participation]. Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada» [Tver: LLC "Publishing House "Triada"]. 2015; 8: 116–117. (In Russ.)].
4. Tiernan J, et al. Use of modified Delphi approach to develop research priorities for the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal disease.* 2014; 16 (12): 965-970.
5. Зацаринный А.В., Бударев В.Н., Муравьев С.Ю., Авдеев С.С., и др. Результаты функционально ориентированных операций в герниологии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2013. – №3. – С.34-43. [Zacarinnyj AV, Budarev VN, Murav'ev SYu, Avdeev SS, et al. Rezul'taty funkcional'no orientirovannyh operacij v gerniologii [Results of functionally oriented operations in herniology]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* [The Science of the Young (Eruditio Juvenium)]. 2013; 3: 34–43. (In Russ.)].
6. Bauer J, Keeley B, Krieger B, et al. Adhesive Small Bowel Obstruction: Early Operative versus Observational Management. *Am Surg.* 2015; 81 (6): 614-620.
7. Jung SW, Hwang S, Namgoong JM, Yoon SY. Incidence and management of postoperative abdominal bleeding after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012; 44 (3): 765–768.
8. Moghadamyeghaneh Z, Hwang GS, Hanna MH, et al. Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. *Surg Endosc.* 2016; 30 (2): 603-609.
9. De Groof EJ, Carbonnel F, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management. *Dig Dis.* 2014; 32 (1): 103–109.
10. Mihaljevic AL, Schirren R, Ozer M, Ottl S, et al. Multicenter double-blinded randomized controlled trial of standard abdominal wound edge protection with surgical dressings versus coverage with a sterile circular polyethylene drape for prevention of surgical site infections: a CHIR-Net trial (BaFO; NCT01181206). *Ann Surg.* 2014; 260 (5): 730–739.

11. Затехвахина И.И., Кириенко А.И., Кубышкина В.А., ред. Абдоминальная хирургия; Национальное руководство // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 914 с. [Zatekhvahina II, Kiriienko AI, Kubyshkina VA. Abdominal'naya hirurgiya: Nacional'noe rukovodstvo. [Abdominal surgery: National leadership.]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2016; 914 p. (In Russ.)].
12. SandyHodgetts K, Carville K, Leslie GD. Determining risk factors for surgical eventration and wound dehiscence: A literature review. *Int Wound J*. 2015; 12 (3): 265–275.
13. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н., Инютин А.С., и др. Морфофункциональная характеристика белой линии живота с позиции герниолога // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – №4. – С.73-82. [Fedoseev AV, Murav'ev SYu, Budarev VN, Inyutin AS, et al. Morfofunkcional'naya harakteristika beloј linii zhivota s pozicii germiologa [Morphofunctional characteristics of the white line of the abdomen from the position of a herniologist]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* [The science of the Young (Eruditio Juvenium)]. 2015; 4: 73–82. (In Russ.)].
14. Nguyen MT, Berger RL, Hicks SC, Davila JA, Li LT, Kao LS, Liang MK. Comparison of outcomes of synthetic mesh vs suture repair of elective primary ventral herniorrhaphy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*. 2014; 149 (5): 415-421. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.5014.
15. Егиев В.Н., Шурыгин С.Н., Чижов Д.В. Сравнение результатов пластики брюшной стенки «тяжелыми» и «легкими» полипропиленовыми эндопротезами при лечении послеоперационных вентральных грыж // Московский хирургический журнал. – 2012. – № 2. – С.20–23. [Egiev VN, Shurygin SN, Chizhov DV. Sravnenie rezul'tatov plastiki bryushnoj stenki «tyazhelymi» i «legkimi» polipropilenovymi endoprotezami pri lechenii posleoperacionnyh ventral'nyh gryzh [Comparison of the results of abdominal wall plastic surgery with "heavy " and" light " polypropylene endoprotheses in the treatment of postoperative ventral hernias]. *Moskovskij hirurgicheskij zhurnal* [Moscow Surgical Journal]. 2012; 2: 20–23. (In Russ.)].
16. Кузнецов Н.А., Счастливец И.В., Цаплин С.Н. Роль операционного доступа в развитии послеоперационных вентральных грыж // Хирургия. – 2011. – № 7. – С.62–66. [Kuznecov NA, Schastlivcev IV, Caplin SN. Rol' operacionnogo dostupa v razvitii posleoperacionnyh ventral'nyh gryzh [The role of surgical access in the development of postoperative ventral hernias]. *Hirurgiya* [Surgery]. 2011; 7: 62–66. (In Russ.)].
17. Куликов Л.К., Буслаев О.А., Шалашов С.В., и др. Хирургическое лечение обширных и гигантских послеоперационных вентральных грыж // Новости хирургии. – 2013. – № 2. – С.37–44. [Kulikov LK, Buslaev OA, Shalashov SV, et al. Hirurgicheskoe lechenie obshirnyh i gigantskih posleoperacionnyh ventral'nyh gryzh [Surgical treatment of extensive and giant postoperative ventral hernias]. *Novosti hirurgii* [Surgery news]. 2013; 2: 37–44. (In Russ.)].
18. Diener MK, Knebel P, Kieser M, Schuler P, et al. Effectiveness of triclosan-coated PDS Plus versus uncoated PDS II sutures for prevention of surgical site infection after abdominal wall closure: the randomised controlled PROUD trial. *Lancet*. 2014; 384 (9938): 142–152.
19. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint task force on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32 (2): 88–105. DOI: 10.1097/EJA.000000000000118.
20. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth*. 2017; 118 (3): 317–334. DOI: 10.1093/bja/aeu002.
21. Lumb AB. Pre-operative respiratory optimization: an expert review. *Anaesthesia*. 2019; 74 (1): 43–48. DOI: 10.1111/anae.14508.
22. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010; 113 (6): 1338–1350. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181fc6e0a.
23. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, et al. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30 (1): 149–160.
24. Murray AA, Retief FW. Acute postoperative pain in 1 231 patients at a developing country referral hospital: incidence and risk factors. *S Afr J Anaesth Analg*. 2016; 22 (1): 19–24.
25. Murthy S, Antwi-Kusi A, Jabir AR, Ofori-Amanfo G. Patient and practitioner perspectives on postoperative pain control in Kumasi, Ghana. *S Afr J Anaesth Analg*. 2013; 19 (2): 102–107.
26. Beck DE, Margolin DA, Babin SF, Russo CT. Benefits of a multimodal regimen for postsurgical pain management in colorectal surgery. *Ochsner J*. 2015; 15 (4): 408–412.
27. Овечкин А.М., Карпов И.А., Люосев С.В. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: новый взгляд на старую тему // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 5. – С.71–76. [Ovechkin AM, Karpov IA, Lyuosev SV. Posleoperacionnoe obezbolivanie v abdominal'noj hirurgii: novyj vzglyad na staruyu temu [Postoperative analgesia in abdominal surgery: a new look at an old topic]. *Anesteziologiya i reanimatologiya* [Anesthesiology and reanimatology]. 2003; 5: 71–76. (In Russ.)].

28. DuBay DA, Choi W, Urbanchek MG, et al. Incisional herniation induces decreased abdominal wall compliance via oblique muscle atrophy and fibrosis. *Ann Surg.* 2007; 245 (1): 140–146.
29. VanDenKerkhof EG, Hopman WM, Reitsma ML, Goldstein DH, et al. Chronic pain, healthcare utilization, and quality of life following gastrointestinal surgery. *Can J Anaesth.* 2012; 59 (7): 670–680.
30. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006; 367 (9522): 1618–1625.
31. Joshi GP, Schug SA, Kehlet H. Procedure-specific pain management and outcome strategies. *Best Pract Res Clin Anaesth.* 2014; 28 (2): 191–201.
32. Liang SS, Ying AJ, Affan ET, Kakala BF, Strippoli GF, Bullingham A, Currow H, Dunn DW, Yeh ZY. Continuous local anaesthetic wound infusion for postoperative pain after midline laparotomy for colorectal resection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 10 (10): CD012310. DOI: 10.1002/14651858.CD012310.pub2.
33. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a clinical reality. *Anesthesiology.* 2016; 124 (2): 483–488.
34. Haroutounian S. Postoperative opioids, endocrine changes, and immunosuppression. *Pain Rep.* 2018; 3 (2): e640.
35. Gupta A, Favaio S, Perniola A, Magnuson A, Berggren L, et al. A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management. *Acta Anaesth Scand.* 2011; 55 (7): 785–796.
36. Bell R, Pandanaboyana S, Prasad KR. Epidural versus local anaesthetic infiltration via wound catheters in open liver resection: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2015; 85 (1–2): 16–21.
37. Harvey K, Adair J, Ischo M, Robinson R, Surg AmJ. Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery: A pilot study and literature review. 2009; 198: 231–236.
38. Yoon-Mi L, Byeng CS, Kyung-Jin Y. Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 242709. DOI: 10.1155/2015/242709.
39. Li B, Li Y, Tian S. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2015; 5 (1): 12342. DOI: 10.1038/srep12342.
40. Овечкин А.М. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2013. – № 9. – С.6-15. [Ovechkin AM. Klinicheskaya farmakologiya mestnyh anestetikov: klassicheskie predstavleniya i novye perspektivy primeneniya v intensivnoj terapii [Clinical pharmacology of local anesthetics: classical concepts and new prospects for use in intensive care]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli* [Regional anesthesia and treatment of acute pain]. 2013; 9: 6–15. (In Russ.)].
41. Tustin A, Kim SJ, Chomsky A, et al. Antibacterial properties of 2% lidocaine and reduced rate of endophthalmitis after intravitreal injection. *Retina.* 2014; 34: 935–942.
42. Lu CW, Lin TY, Shieh JS, et al. Antimicrobial effect of continuous lidocaine infusion in a *Staphylococcus aureus*-induced wound infection in a mouse model. *Ann Plast Surg.* 2014; 73: 598–601.
43. Srisatjaluk RL, Klongnoi B, Wongsirichat N. Antimicrobial effect of topical local anesthetic spray on oral microflora. *J Dent Anesth Pain Med.* 2016; 16: 17–24.
44. Weng M, Chen W, Hou W, Li L, et al. The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: an updated meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7 (12): 15262–15273. DOI: 10.18632/oncotarget.7683.
45. Joshi GP, Schug SA, Kehlet H. Procedure-specific pain management and outcome strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014; 28: 191–201.
46. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth.* 2016; 116: 770–783.
47. Chang Y–C, Liu C–L, Chen M–J, Hsu Y–W, et al. Local anesthetics induce apoptosis in human breast tumor cells. *Anesth Analg.* 2014; 118: 116–124.
48. Chang Y–C, Hsu Y–C, Liu C–L, Huang S–Y, et al. Local Anesthetics induce apoptosis in human thyroid cancer cells through the mitogen-activated protein kinase pathway. *PloS One.* 2014; 9: e89563. DOI: 10.1371/journal.pone.0089563.
49. Xing W, Chen D–T, Pan J–H, Chen Y–H, et al. Lidocaine induces apoptosis and suppresses tumor growth in human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in a xenograft model in vivo. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 2017; 126 (5): 868–881.
50. Colucci DG, Puig NR, Hernandez PR. Influence of anesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anesthetics.* 2013; 1: 21–38.
51. Jung SW, Hwang S, Namgoong JM, Yoon SY, et al. Incidence and management of postoperative abdominal bleeding after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012; 44 (3): 765–768.

## МЕТОДЫ РЕГИОНАРНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАМИ

**ШАРИПОВА ВИСОЛАТХОН ХАМЗАЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2517-1183; докт. мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 100107, Ташкент, ул. Фархад, 2; e-mail: visolat\_78@mail.ru

**ЭШБОЕВ АБДУЛХАКИМ ТУЛАГАНОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-4260-4155, директор Сурхандарьинского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 190100, Термез, ул. Завкий, 19; тел. +998937986758; e-mail: termez9111@rambler.ru

**ЭШМУРОДОВ ДИЛШОДБЕК БАХРОМ УГЛИ**, ORCID ID: 0000-0002-3858-3163, врач анестезиолог-реаниматолог Сурхандарьинского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, 190100, Термез, ул. Завкий, 19; тел.: +998901129200; e-mail: anesteziolog@mail.ru

**Реферат. Введение.** Пациенты с травмой представляют собой особенную группу, контроль боли у которых часто представляет собой сложную задачу для анестезиолога и реаниматолога. В последние годы роль регионарной анестезии при обезболивании пациентов с травмами растет и методы регионарных блокад совершенствуются. **Цель исследования:** анализ научной медицинской литературы, посвященной обезболиванию пациентов с травматическими повреждениями. **Материал и методы.** Проведен обзор и анализ современных научных данных по проблеме обезболивания у пациентов с травмами в поисковых базах PubMed и Google Scholar. **Результаты и их обсуждение.** Мультимодальное обезбоживание с базисом, состоящим из регионарных методов обезбоживания, с применением ультразвуковой навигации способствует лучшему обезболиванию. Хорошее качество обезбоживания при травматических повреждениях снижает стресс-ответ организма на травму, снижает потребление и уменьшает побочные действия наркотических анальгетиков, существенно снижает развитие хронической боли и значительно повышает качество жизни. Поэтому на сегодняшний день, методы регионарного обезбоживания интегрированы в протоколы ускоренного послеоперационного восстановления. Данный обзор освещает литературные данные о возможностях применения современных методов регионарного обезбоживания при травмах в частности сочетанных и множественных травмах. Описаны преимущества и недостатки различных методов регионарных блокад при травмах. Наряду с методами регионарного обезбоживания конечностей обсуждаются сравнительно новые методы фасциальных блокад, которые успешно применяются для обезбоживания груди и живота. **Выводы.** Персонализированная мультимодальная терапия боли, направленная на очаг повреждения, с применением ультразвуковой навигации – перспективное направление в лечении боли у пациентов с травмами.

**Ключевые слова:** обезбоживание, мультимодальная анальгезия, регионарная анальгезия, обезбоживание при травмах.

**Для ссылки:** Шарипова, В.Х. Методы регионарного обезбоживания у пациентов с травмами / В.Х. Шарипова, А.Т. Эшбоев, Д.Б. Эшмуродов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.125–130. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).125-130

## REGIONAL ANALGESIA METHODS FOR TRAUMA PATIENTS

**SHARIPOVA VISOLATKHON H.**, ORCID ID: 0000-0003-2517-1183; D. Med. Sci, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan, 100107, Farhad str.2; E-mail: visolat\_78@mail.ru.

**ESHBOYEV ABDULKHAKIM T.**, ORCID ID: 0000-0003-4260-4155; Director of the Surkhondarya branch of the Republican Research Center of Emergency Medicine, Termez, Uzbekistan 190100, Zavqi str, 19; Phone: +998937986758; E-mail: termez9111@rambler.ru

**ESHMURODOV DILSHODBEK B.**, ORCID ID: 0000-0002-3858-3163; Anesthesiologist and Intensive Care Physician, Surkhondarya branch of the Republican Research Center of Emergency Medicine, Termez, Uzbekistan 190100, Zavqi str, 19; Phone: +998901129200; E-mail: anesteziolog@mail.ru.

**Abstract. Introduction.** Trauma patients are a special group in which pain control is often a challenge for the anesthetist and resuscitator. In recent years, the role of regional anesthesia in the anesthesia of patients with injuries has been growing and the methods of regional blockades have been improved. **Aim.** Analysis of scientific medical literature on the pain relief of patients with traumatic injuries. **Material and methods.** The review and analysis of modern scientific data about the problem of pain relief in patients with trauma in the search databases PubMed and Google Scholar is carried out. **Results and discussion.** Multimodal anesthesia consisting of ultrasound guided regional anesthesia methods contributes to better pain relief. Good quality pain relief for traumatic injuries reduces the body's stress response to trauma, reduces the opioid consumption and consequently their side effects, significantly reduces the risk of development of chronic pain and improves the quality of life. Therefore, today, regional anesthesia methods are integrated into the protocols of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS). This review highlights the literature data on the possibilities of using current regional anesthesia methods for injuries, in particular, combined and multiple traumas. The advantages and disadvantages of various regional blocks in trauma patients are described. Along with the methods of regional anesthesia

of the extremities, relatively new methods of fascial blocks which are successfully used for anesthesia of the chest and abdomen are discussed. **Conclusion.** Personalized multimodal pain therapy aimed at the area of injury using ultrasound navigation is a promising direction in the treatment of pain in trauma patients.

**Key words:** pain, pain relief, multimodal analgesia, regional analgesia, trauma pain management.

**For reference:** Sharipova VH, Eshboyev AT, Eshmurodov DB. Regional analgesia methods for trauma patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 125–130. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).125-130.

**Введение.** Пациенты с травмой представляют собой особенную группу, контроль боли у которых часто представляет собой сложную задачу для анестезиолога и реаниматолога. В последние годы роль регионарной анестезии при обезболивании пациентов с травмами растёт и методы регионарных блокад совершенствуются. Способствующим фактором этому являются развитие новых методов регионарной анестезии, наличие современного визуализационного оборудования, различные обучающие методики. Опиоиды, без сомнения, являются эффективными анальгетиками, и они включены во многие клинические рекомендации в качестве средств первой линии для обезбоживания при острой травме. Но опиоиды ассоциируются с достоверным развитием общеизвестных нежелательных эффектов. Mavrogenis A.F. et al. считают, что пациенты, получившие острые травматические повреждения, находящиеся в отделениях экстренной медицинской помощи, в отделениях интенсивной терапии и в больничных палатах, очень часто подвергаются неудовлетворительному обезболиванию [1]. Els C. et al. доказали, что применение опиоидов у госпитализированных пациентов приводит к удлинению продолжительности нахождения в клинике, способствует удорожанию лечения пациентов [2]. Chang A. K. et al. утверждают в своём сравнительном исследовании, что обезбоживание неопиоидными анальгетиками может быть эквивалентно обезболиванию опиоидными анальгетиками при травмах конечностей у амбулаторных пациентов [3].

На сегодняшний день перспективным направлением в обезболивании пациентов с острой травмой является применение регионарных методов обезбоживания наряду с неопиоидными средствами обезбоживания. Подобную тактику предусматривает также концепция мультимодальной анальгезии. Мультимодальная анальгезия подразумевает под собой применение различных групп и классов препаратов с хорошим обезболивающим эффектом, с минимальным количеством осложнений, свойственных наркотическим анальгетикам. Если обратить внимание на старый и новый путь в эволюции мультимодального обезбоживания, то предыдущая версия этой пирамиды обезбоживания основывалась на базисе опиоидного обезбоживания. Современный же подход мультимодального обезбоживания базируется на регионарной анальгезии, применения ацетаминофена (парацетамола) и нестероидных противовоспалительных средств. Andrew

L. D. et al., применяли мультимодальную анальгезию у 10340 взрослых пациентов с травматическими повреждениями. Схема анальгезии в данном исследовании состояла из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных средств, мышечных релаксантов (баклофен), нейропатических препаратов (габапентин, прегабалин), местной анестезии (ропивакаин, бупивакаин). Результаты выявили снижение потребления морфина, более качественное обезбоживание у пациентов с мультимодальной анестезией, без увеличения случаев острого повреждения почек [4]. Theodosios S. et al. полагают, что мультимодальная техника обезбоживания с базисом, состоящим из регионарных методов обезбоживания, с применением ультразвуковой навигации способствует лучшему обезболиванию. Хорошее качество обезбоживания при травматических повреждениях снижает стресс-ответ организма на травму, снижает потребление и уменьшает побочные действия наркотических анальгетиков, существенно снижает развитие хронической боли и значительно повышает качество жизни [5].

Использование мультимодальной анальгезии рекомендуют национальные сообщества анестезиологов по обезболиванию [6], травматологическое сообщество анестезиологов [7], сообщество Enhanced Recovery After Surgery [8]. Регионарная анестезия и анальгезия интегрирована в мультимодальный протокол обезбоживания у пациентов с острой травмой, особенно при переломах костей. Широкое использование ультразвуковой навигации, изобилие обучающей литературы способствуют успешному применению блокад периферических нервов [9].

#### **Регионарная анальгезия при травмах конечностей.**

Преимуществом использования периферических нервных блокад при травмах конечностей является сохранность самостоятельного дыхания, ментального статуса и гемодинамики. Большая часть травма-центров применяет блокады периферических нервов на догоспитальном этапе, а также в приемных отделениях [10].

Однократная блокада периферического нерва при переломах конечностей способствует адекватной анальгезии и может выступать в качестве обезболивающего компонента при первичной хирургической обработке раны и фиксации конечности. Применение блокады периферического нерва может быть эквивалентом или же лучшим выбором анальгезии взамен системного

введения опиоидов и препаратов для анестезии, а также может помочь пациентам с травмой, находящимся в критическом состоянии избежать общей анестезии и искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), считают Ruth N.R. et al. [11]. Периферические блокады нервов улучшают кровоток в поврежденной конечности и могут снизить риск развития хронического болевого синдрома у пациентов после травматических повреждений [12].

Мультицентровые исследования демонстрируют преимущества блокад периферических нервов, таких как блокада бедренного нерва, fascia iliaca block для лечения периоперационной боли, ассоциированной переломом бедренной кости [13]. Guay J. et al. провели анализ Кохрейновской базы данных и на основании 8 исследований с 373 участниками и выявили, что блокада периферических нервов при переломе бедренной кости у взрослых уменьшала боль при движении в течении 30 мин после проведения блокады, сокращала время до первой мобилизации, и снижала стоимость обезболивания при однократной инъекционной обезболивании [14].

Mark R. J et al. использовали ультразвуковую навигацию для блокады периферических нервов при переломах верхней конечности. Самым эффективным методом авторы считают блокаду плечевого сплетения, особенно у пациентов с хроническими сопутствующими заболеваниями. По их данным снижение потребления наркотических анальгетиков, снижение длительности нахождения в стационаре вызывает энтузиазм у хирургов, администрации и пациентов [15].

Продлённые блокады периферических нервов демонстрируют эффективность и широкие возможности в хирургии конечности после острых травм. Продлённые блокады снижают болевой синдром, уменьшают потребность в наркотических анальгетиках, устраняют послеоперационную тошноту и рвоту, увеличивают удовлетворённость пациентов обезболиванием, ускоряют послеоперационную реабилитацию и активизацию пациентов [16].

#### **Регионарная аналгезия при травмах грудной клетки.**

Травмам грудной клетки посвящено множество исследований с акцентом на боль, ассоциированную самой травмой и последствиями травмы. При данной травме высокая смертность в основном связана с респираторными нарушениями и вторичными осложнениями. Торакальная травма препятствует нормальному дыханию, приводящему к развитию ателектазов, повышенной бронхиальной секреции, пневмонии и респираторным нарушениям [17]. Агрессивное обезболивание, пассивное дыхание, продуктивный кашель, эффективная и интенсивная психотерапия могут быть успешными в лечении травматических повреждений грудной клетки. Адекватное лечение боли у данного контингента пациентов

является фундаментально значимым. Manay P. et al. в своем исследовании докладывают о том, что торакальная эпидуральная аналгезия снижает количество дней нахождения пациентов на ИВЛ и достоверное снижение развития пневмонии у пациентов с травмой грудной клетки [17]. Gade A. et al. заключили, что применение грудной эпидуральной аналгезии у пациентов с переломами трёх и более ребер снижает летальность [18]. В противоположность вышеуказанному исследованию, Carrier F. M. et al. в своем мета-анализе выявили, что включение торакальной эпидуральной аналгезии с применением множества других анальгетиков не уменьшают летальность, не влияют на длительность нахождения на ИВЛ, не уменьшают длительности нахождения в реанимационном отделении и стационаре [19]. Два других исследования не обнаружили достоверной разницы в эффективности грудной эпидуральной аналгезии, не обнаружили снижения длительности механической вентиляции легких. Авторы считают, что проблема обезболивания тупой травмы грудной клетки требует дополнительных больших исследований и рандомизированных контролируемых исследований [20, 21].

Обезболивание пациентов с торакальной травмой требует улучшения техники аналгезии, агрессивные техники обезболивания не являются обдуманными и вопрос обезболивания остаётся дискуссионным до сих пор [1]. Противопоказания к эпидуральной торакальной аналгезии включают в себя коагулопатию, невозможность позиционирования при проведении метода, необходимость проведения профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, изменение ментального статуса, риск гемодинамической нестабильности, ассоциированной с симпатической блокадой [22]. Поэтому у пациентов с сочетанной травмой применение грудной эпидуральной аналгезии ограничено рядом различных факторов.

Блок фасциального пространства, такой как Erector Spine Plane Block (ESPБ) подразумевает под собой применение местного анестетика для обезболивания специфических дерматомов. Данный блок демонстрирует схожий обезболивающий эффект с эпидуральной аналгезией, при этом обладает рядом преимуществ, таких как, возможность целенаправленного одностороннего обезболивания при односторонних переломах ребер, использование у пациентов с коагулопатиями, отсутствие отрицательного гемодинамического эффекта, свойственного для эпидуральной аналгезии. Van C. H. et al. использовали эту достаточно новую методику ESPБ под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) у 242 пациентов, в составе мультимодальной аналгезии у пациентов с сочетанной травмой, сопровождающейся множественными переломами ребер и выявили хорошее качество обезболивания, снижение потребления наркотических анальгетиков, и только в одном случае осложнение в виде



пневмоторакса [23]. Фокин И.В. и Шарипова В.Х. применяли ESPB под контролем УЗИ у пациентов с односторонними множественными переломами рёбер. Результаты исследования выявили лучшее качество обезболивания, уменьшение потребления наркотических анальгетиков более чем на 50%, улучшение показателей внешнего дыхания, снижение длительности нахождения на ИВЛ на 30%, снижение длительности нахождения в реанимационном отделении на 25%. Помимо этого, авторы изучали распространение местного анестетика в пространстве, куда вводился местный анестетик. Для этого применяли контрастное компьютерно-томографическое исследование. В результате авторы дают заключение, что анестетик имеет тенденцию к большему распространению в каудальном направлении, нежели в краниальном [24].

Xu J.L. et al. применяли ESPB под контролем УЗИ у пациентов с переломами ребер, сопровождающимся ушибом легких, в результате авторы выявили улучшение качества обезболивания, нормализацию спирометрических показателей лёгких, уменьшение потребления наркотических анальгетиков, снижение длительности пребывания в клинике [25].

Множество исследований, посвященных применению ESPB при переломах рёбер, доказывают простоту и безопасность применения данного метода, хороший потенциал в лечении боли, низкий уровень осложнений [26,27]. Положительное влияние на респираторные показатели, снижение количества таких осложнений со стороны легких как пневмония, ателектаз, уменьшение длительности нахождения на ИВЛ, снижение потребления наркотических анальгетиков, снижение длительности нахождения в стационаре делают применение данного метода обезболивания в комплексе мультимодальной анальгезии, особенно у пациентов с сочетанной травмой, весьма перспективным [28, 29].

#### **Регионарная анальгезия при травмах живота.**

При абдоминальных травмах, в частности при сочетанных травмах, которые требуют вмешательства на органах брюшной полости, применение регионарных методов обезболивания способствует эффективному обезболиванию и ранней активизации пациентов. Блокада фасциального пространства поперечной мышцы живота (TAP block –Transversus Abdominis Plane block) под контролем УЗИ очень широко используется в колоректальной хирургии [30], в гинекологии при операции кесарева сечения [31], после урологических операций [32], в абдоминальной хирургии [33]. Многие исследования, изучившие эффективность TAP блока, выявили его значительный опиоид сберегающий эффект. В то же время бло-

када обеспечивает эффективное обезбоживание, не приводит к увеличению послеоперационных осложнений, снижает частоту послеоперационного делирия, снижает развитие пневмонии, способствуя ранней активизации пациентов, уменьшает время пребывания в стационаре.

TAP блок входит в состав мультимодальной анальгезии, как компонент регионарной анальгезии и рекомендуется в использовании в концепции ERAS, не отличаясь в возникновении осложнений (тошнота, рвота, кишечная непроходимость, парез кишечника), по сравнению с торакальной эпидуральной анальгезией [34].

Анализируя литературные данные, мы не обнаружили публикаций в сфере применения TAP блока при сочетанных травмах, сопровождающихся ранениями брюшной полости с повреждением внутренних органов. TAP блок может занять своё достойное место при разработке персонализированных, направленных на зону повреждения схем обезболивания при сочетанных травмах.

#### **Заключение.**

Таким образом, регионарные методы обезболивания у пациентов с множественными и сочетанными травмами требуют особого отношения со стороны анестезиолога-реаниматолога. Индивидуальный подбор регионарного блока с учётом повреждённой области, блокада всех звеньев патогенеза боли, учёт коморбидности пациента, а также состояние витальных функций организма (нестабильность гемодинамики, дыхательная недостаточность в результате шока) являются ведущими звеньями в подборе мультимодальной схемы обезболивания. Первостепенным шагом действия у пациентов с сочетанными и множественными травмами является выведение из шока, стабилизация состояния витальных функций, восполнение объёма циркулирующей крови. Дальнейшим шагом является планирование обезболивания с учётом вышеуказанных факторов. И, конечно же, включение регионарных блокад в комплекс мультимодальной анальгезии, также рассмотрение возможности использования нескольких регионарных блокад у одного пациента является перспективным направлением в развитии персонализированной медицины.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Kostroglou A. The ABC and pain in trauma. *Eur J of Surg Traumatol.* 2018; 28: 545-550. DOI: 10.1007/s00590-018-2123-0.
2. Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al. Adverse events associated with medium and longterm use of opioids for chronic noncancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 30: 10. DOI: 10.1002/14651858.
3. Chang AK, Bijur PE, Esses D, et al. Effect of a single dose of oral opioid and nonopioid analgesics on acute extremity pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 17: 1661-1667. DOI: 10.1001/jama.2017.16190.
4. Andrew LD, Anthony MS, Tracy JJ, Dennis WA. Multimodal analgesia and decreased opioids use in adult trauma patients. *The American surgeon.* 2020; 86 (8): 950-954. DOI: 10.1177/0003134820942177.
5. Theodosios S, Iosifina K, Olga S, Marina T. Acute pain management in trauma: anatomy, ultrasound-guided peripheral nerve blocks and special considerations. *Minerva anesthesiologica.* 2019; 85 (7): 763-773. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13145-8.
6. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016; 17 (2): 131-157. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
7. Galvagno SM, Smith CE, Varon AJ, Hasenboehler EA, Sultan S, Shaefer G. Pain management for blunt thoracic trauma: a joint practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma and Trauma Anesthesiology Society. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 81: 936-951. DOI: 10.1097/TA.0000000000001209.
8. Carol JP, Geeta A, Robert JA. Guidelines for perioperative care for emergency laparotomy enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *World J Surgery.* 2021; 45: 1272-1290. DOI: 10/1007/s00268-021-055994-9.
9. Jessica LG, Alysson RP. Pain management in trauma in the age of the opioid crisis. *Anesthesiology Clinics.* 2019; 37 (1): 79-91. DOI: 10.1016/j.anclin.2018.09.010.
10. Todd KH. A review of current and emerging approaches to pain management in the emergency department. *Pain Therapy.* 2017; 6 (2): 193-202. DOI: 10.1007/s40122-017-0090-5.
11. Ruth NR, Michael JS. Acute pain in trauma patient. *Current Trauma Repost.* 2020; 6: 147-153. DOI: 10.1007/s40719-020-00198-3.
12. Slade IR, Samet RE. Regional anesthesia and analgesia for acute trauma patients. *Anesthesiol Clin.* 2018; 36 (3): 431-454. DOI: 10.1016/j.anclin.2018.04.004.
13. Steenberg J, Möller AM. Systematic review of the effects of fascia iliaca compartment block on hip fracture patients before operation. *Br J anaesth.* 2018; 120 (6): 1368-1380. DOI: 10.1016/j.bja.2017.12.042
14. Guay J, Parker MJ. Peripheral nerve blocks for hip fractures: A Cochrane Review. *Anesthesia & Analgesia.* 2018; 136 (5):1695-1704.
15. Mark RJ, Alan DK. Upper extremity regional anesthesia techniques: A comprehensive review for clinical anesthesiologists. *Best Practice & Research clinical anaesthesiology.* 2020; 34 (1): 13-29. DOI: 10.1016/j.bpa.2019.07.005
16. Ilfeld BM. Continuous peripheral nerve blocks: an update of the published evidence and comparison with novel, alternatives analgesic modalities. *Anesth Analg.* 2017; 124 (1): 308-335. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001581.
17. Manay P, Satocar R, Karthik V, Prajapati RP. Studying morbidity and predicting mortality in patients with blunt chest trauma using a novel clinical score. *J Emergency trauma shock.* 2017; 103 (3): 128-133. DOI: 10.4103/JETS.JETS\_131\_16.
18. Gade A, Rivara F, Wang J. The effect of epidural placement in patients after blunt thoracic trauma. *Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76 (1): 39. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182ab1b08.
19. Carrier FM, Turgeon AF, Nicole PC. Effect of epidural analgesia in patients with traumatic rib fracture: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian J Anaesth.* 2009; 56 (3): 230-242. DOI: 10.1007/s12630-009-9052-7
20. Duch P, Moller MH. Epidural analgesia in patients with traumatic rib fractures: a systematic review of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scan.* 2015; 59 (6): 698-709. DOI: 10.1111/aas.12475.
21. McKendy KM, Lee LF, Boulva K. Epidural analgesia for traumatic rib fractures is associated with worse outcomes: a matched analysis. *J Surg Res.* 2017; 214: 117-123. DOI: 10.1016/j.jss.2017.02.057.
22. Karamchandani KJ, Klick JC, Kunal MD. Pain management in trauma patients affected by the opioid epidemic: a narrative review. *Trauma acute Care Surg.* 2019; 87 (2): 430-439. DOI: 10.1097/TA.0000000000002292
23. Ban CH, Fonseca A, Munshey F, Mcfadyen G. The erector spinae plane (ESP) block: a pulled review of 242 cases. *J Clin Anesth.* 2019; 53: 29-34. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.09.036.
24. Шарипова В.Х., Фокин И.В. Фасциальная блокада мышцы, выпрямляющей спину, при множественных переломах ребер (клиническое наблюдение) // *Общая реаниматология.* – 2020. - № 16 (5). - С.22-29. [Sharipova VKh, Fokin IV. Fascialnaya blocada mishci

- vipremlyayushey spinu pri mnojestvennich perelomax reber (klinicheskoe nabludenie) [Fascial blockade of the muscle that straightens the back, with multiple fractures of the ribs (clinical observation)]. *Obshaya reanimatologiya* [General Reanimatology]. 2020; 16 (5): 22-29. (In Russ.)). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-5-22-29.
25. Xu JL, Con J, Parikh SB. Ultrasound-guided erector spinae plane block using long-range multi orifice catheter with multiple rib fracture. *Am Surg.* 2019; 85 (1): 6-8. PMID: 30760358
  26. Adhikary SD, Liu WM. The effect of erector spinae plane block on respiratory and analgetic outcomes in multiple rib fractures: a retrospective cohort study. *Anaesthesia.* 2019; 74 (5): 585-593. DOI: 10.1111/anae.14579.
  27. Josh Luftig PA, Arun N. Successful emergency pain control for posterior rib fractures with ultrasound-guided erector spinae plane block. *The American J of Emerg Med.* 2018; 36 (4): 1391-1396. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.12.060.
  28. Kenzy A, Hassan H. The use of the erector spinae plane block on decrease pain and opioid consumption in the emergency department. *Clin Review in Emerg Med.* 2020; 58 (4): 603-609. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.02.022.
  29. Michelle K, James EM. Chest trauma: Current recommendations for rib fracture, pneumothorax, and other injuries. *Current Anesthes report.* 2020; 10: 61-68. DOI: 10.1007/s40140-020-00374-w
  30. Peltrini R, Cantoni V, Green R. Efficacy of transverses abdominis plane (TAP) block in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Techniques in Coloproctology.* 2020; 24: 787-802. DOI: 10.1007/s10151-020-02206-9.
  31. Anna K, Jacek Z, Joanna K, Waldemar G. The analgesic efficiency of transversus abdominis plane block (TAP) after caesarean delivery. *Ginekologia Polska.* 2018; 89 (8): 420-423. DOI: 10.5603/GP.a.2018.0072.
  32. Mohammed Sh, David IL. Application of TAP Block in laparoscopic Urological Surgery: Current status and Future direction. *Curr Urol Rep.* 2019; 20 (5): 20. DOI: 10.1007/s11934-019-0883-7.
  33. Hamid HKS, Ahmed AY, Saber AA, Emile SH, Ibrahim M, Ruiz-Tovar J. Transversus abdominis plane block using a short-acting local anesthetic reduces pain and opioid consumption after laparoscopic bariatric surgery: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2020; 16 (9): 1349-1357. DOI: 10.1016/j.soard.2020.04.023.
  34. Pirrera B, Alagna V, Lucchi A. Transversus abdominis plane (TAP) block versus thoracic epidural analgesia (TEA) in laparoscopic colon surgery in ERAS program. *Surg Endosc.* 2018; 32: 376-383. DOI:10.1007/s00464-017-5686-7.

## **СПРАВЕДЛИВОСТЬ И РАВЕНСТВО В ЗДРАВООХРАНЕНИИ: ОБЗОР И КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЕКТА 2016-2017 ГГ. – МОНОГРАФИИ Ж.В. САВЕЛЬЕВОЙ, Л.М. МУХАРЯМОВОЙ И И.Б. КУЗНЕЦОВОЙ**

**ОСЛОПОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-2901-0694; SCOPUS Author ID: 6602523658; докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-905-316-25-35, e-mail: vosloпов1845@gmail.com

**МИШАНИНА ЮЛИАНА СЕРГЕЕВНА**, студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул., Бутлерова 49, тел. 8-906-321-21-23, e-mail: mishanina.1998@list.ru.

**ОСЛОПОВА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID : 0000-0002-9752-8703, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», тел. 8(917)287-94-56, e-mail: osloповajul@mail.ru

**Реферат. Введение.** Исследование социальной справедливости и равенства в здравоохранении представлено в контексте научных, экспертных и медийных концептуализаций этого феномена. Мнения и социальные представления о справедливости характеризуются с точки зрения либеральной, социалистической модели справедливого здравоохранения и современной концепции равенства возможностей доступа к ресурсам системы. **Цель.** Провести критический анализ социального проекта «Справедливость и равенство в здравоохранении», описанного в монографии «Справедливость и равенство в здравоохранении. Мнения пациентов, экспертов и дискурс СМИ» авторов Ж.В. Савельевой, Л.М. Мухарямовой, И.Б. Кузнецовой. **Материалы и методы.** В статье проведен обзор и критический анализ социального проекта «Справедливость и равенство в здравоохранении», описанного в монографии «Справедливость и равенство в здравоохранении. Мнения пациентов, экспертов и дискурс СМИ» авторов Ж.В. Савельевой, Л.М. Мухарямовой, И.Б. Кузнецовой. **Результаты и их обсуждение.** Целью рецензируемого проекта было показать, как посредством анализа заболеваемости в двух республиках России – промышленно развитой Республики Татарстан, и преимущественно аграрной Республики Марий Эл, – представлено дело справедливости и равенства в здравоохранении и как можно разрешить противоречия. Сопоставлены различные позиции, ожидания относительно реформ здравоохранения и моделей социальной справедливости. Был использован способ триангуляции [лат. triangulum - треугольник] количественных и качественных методов исследования. Проводилось полуструктурированные опросы населения, экспертов, фокус-групп, проводился массовый опрос. Из полученных авторами результатов выделяются 2 заключения: 1) необходим комплексный подход к анализу справедливости в здравоохранении; 2) необходимы действия по выравниванию доступности медицинской помощи населению. **Заключение.** Монография «Справедливость и равенство в здравоохранении. Мнения пациентов, экспертов и дискурс СМИ» авторов Ж.В. Савельевой, Л.М. Мухарямовой, И.Б. Кузнецовой, затрагивает один из самых животрепещущих вопросов, возникающих в современном российском здравоохранении, вопросов, касающихся практически каждого жителя России – «справедливость и равенство». Решить их невозможно в отрыве от глобальной социальной политики в государстве. Авторы монографии буквально держат руку на пульсе этой важной проблемы – как говорится, делают это здесь и сейчас. Хочется надеется, что авторы не ограничатся одной монографией на эту жизненно важную тему (постановка вопроса) и следующая монография будет посвящена решению этой важнейшей проблемы.

**Ключевые слова:** справедливость, равенство, здравоохранение, популяционные

**Для ссылки:** Ослопов, В.Н. Справедливость и равенство в здравоохранении: обзор и критический анализ социологического проекта 2016-2017 гг. – монографии Ж.В. Савельевой, Л.М. Мухарямовой и И.Б. Кузнецовой / В.Н. Ослопов, Ю.С. Мишанина, Ю.В. Ослопова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.131–138. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).131-138

## **THE JUSTICE AND EQUALITY IN HEALTHCARE: A REVIEW AND CRITICAL ANALYSIS OF THE 2016-2017 SOCIOLOGICAL PROJECT - MONOGRAPHS BY ZH.V. SAVELYEVA, L.M. MUKHARYAMOVA AND I.B. KUZNETSOVA**

**OSLOPOV VLADIMIR N.**, ORCID ID: 0000-0003-2901-0694; SCOPUS Author ID: 6602523658; Dr. Med. Sci., professor of the Department of Introduction to Internal Diseases named after Professor S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 420012, st., Butlerova 49, Kazan, Russia, tel. 8 (905)316-25-35, e-mail: vosloпов1845@gmail.com

**MISHANINA YULIANA S.**, pediatric faculty student, Kazan State Medical University, 420012, st., Butlerova 49, Kazan, Russia, tel. 8-906-321-21-23, e-mail: mishanina.1998@list.ru.

**OSLOPOVA JULIA V.**, ORCID ID : 0000-0002-9752-8703, C. Med. Sci., associate professor of the Department of the Fundamentals of Clinical Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 420008, st., Kremlevskaya 18, Kazan, Russia, tel. 8 (917) 287-94-56, e-mail: oslopovajul@mail.ru

**Abstract. Introduction.** The study of social justice and equality in health care is presented in the context of scientific, expert and media conceptualizations of this phenomenon. Opinions and social perceptions of justice are characterized in terms of the liberal, socialist model of equitable health care and the modern concept of equality of opportunity in access to system resources. **Aim.** Conduct a critical analysis of the social project "Fairness and Equality in Health Care", described in the monograph "Fairness and Equality in Health Care. Opinions of patients, experts and media discourse" by Zh.V. Saveleva, L.M. Mukharyamova, I.B. Kuznetsova. **Material and methods.** The article provides a review and critical analysis of the social project "Fairness and Equality in Health Care", described in the monograph "Fairness and Equality in Health Care. Opinions of patients, experts and media discourse" by Zh.V. Saveleva, L.M. Mukharyamova, I.B. Kuznetsova. **Results and discussion.** The purpose of the project under review was to show how, through the analysis of the incidence in two Russian republics - the industrialized Republic of Tatarstan, and the predominantly agrarian Republic of Mari El - the cause of justice and equality in healthcare is presented and how contradictions can be resolved. Different positions, expectations regarding health care reforms and models of social justice are compared. The method of triangulation was used [lat. triangulum - triangle] quantitative and qualitative research methods. Semi-structured surveys of the population, experts, focus groups were conducted, and a mass survey was conducted. From the results obtained by the authors, 2 conclusions stand out: 1) an integrated approach to the analysis of equity in healthcare is needed; 2) actions are needed to equalize the accessibility of medical care to the population. **Conclusion.** Monograph "Fairness and equality in healthcare. Opinions of patients, experts and media discourse" by Zh.V. Saveleva, L.M. Mukharyamova, I.B. Kuznetsova, touches on one of the most burning issues that arise in modern Russian healthcare, issues that concern almost every inhabitant of Russia - "justice and equality". It is impossible to solve them in isolation from the global social policy in the state. The authors of the monograph literally keep their finger on the pulse of this important problem - as they say, they do it here and now. I hope that the authors will not confine themselves to one monograph on this vitally important topic (raising the question) and that the next monograph will be devoted to solving this most important problem.

**Keywords:** justice, equality, healthcare, population studies, review, critical analysis.

**For reference:** Oslopov VN, Mishanina YuS, Oslopova YuV. The Justice and Equality in Healthcare: a Review and Critical Analysis of the 2016-2017 sociological project - monographs by Zh.V.Saveleva, L.M.Mukharyamova and I.B.Kuznetsova. Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 131–138. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).131-138.

**А**вторы монографии [1] объясняют, что социальная справедливость в здравоохранении представляет собой комплекс институциональных и правовых условий или возможностей для предоставления медицинских услуг, текущих практик и отношений между медиками и пациентами, а также их представлений и оценок. Проведенное исследование показало, что существует разрыв между ожиданиями, оценками населения и текущим направлением реформ в здравоохранении. Этот разрыв, прежде всего, выражается в том, что большая часть населения как в Республике Татарстан, так и в Республике Марий Эл выступает сторонниками равенства распределения ресурсов в здравоохранении для пациентов. В то же время сокращение количества медицинских учреждений, территориальные различия в финансировании здравоохранения в регионах республик приводят к снижению доступности медицинских услуг населению.

Дискуссии среди представителей власти о возможности введения дополнительных сборов на медицинский полис с тех трудоспособных граждан, которые официально не работают и не перечисляют средства в Фонд Обязательного медицинского страхования (ОМС), не нашли поддержки среди населения в обеих республи-

ках. Интерпретация справедливости в средствах массовой информации происходит в континууме от социальной модели справедливости бесплатного здравоохранения для всех граждан России, гарантируемого 41 ст. Конституции России, до свободных трактовок, в которых акцент делается на идее индивидуальной ответственности и предоставлении услуг в условиях рыночной конъюнктуры тем, кто активен, трудоспособен и делает вложения в систему.

Ситуация с информационной открытостью и доступностью учреждений здравоохранения неблагоприятна. Программа госгарантий находит отражение не на всех информационных полях учреждений, однако информация о платных услугах размещается повсеместно. Зачастую на веб-сайтах отсутствует информация, необходимая пациенту для оценки качества предоставляемых учреждений медицинских услуг и правах пациента. Развитие информационной доступности тормозится из-за нехватки финансовых и людских ресурсов в медицинских учреждениях, особенно это касается поликлиник или районных больниц.

В последние годы Россия оказалась в центре трансформаций социально-экономических отношений и социальной политики, которые привели к падению продолжительности жизни и ухудшению показателей здоровья россиян [2, 3].

Одновременно с растущим социально-экономическим расслоением и увеличением доли бедного населения (20 млн. человек (!) ситуация с обеспеченностью учреждений здравоохранения необходимыми ресурсами ухудшалась. Меры по модернизации оборудования и повышения мотивации врачебного персонала, предпринятые в результате национального проекта «Здоровье», лишь частично компенсировали растущее территориальное неравенство в сфере доступности и качества медицинской помощи, вызванное разграничением полномочий регионов и центра в области здравоохранения [4].

В 2014 году стартовала оптимизация системы здравоохранения, при которой были реорганизованы 359 медучреждений, однако это не привело к ожидаемому повышению доступности медуслуг. Снижение качества и доступности медуслуг привело к росту платной медицины, которая зачастую выступает единственной возможностью получения своевременной диагностики и лечения [5, 6].

Значение института здравоохранения нельзя переоценить. Здравоохранение в широком смысле влияет на развитие важнейших подсистем общества – экономической – воздействуя на производительность труда, и политической, гарантируя в долгосрочной перспективе стабильное развитие общества. В связи с этим обращение авторов монографии к социальной справедливости здравоохранения чрезвычайно актуально. В исследовании авторы монографии сконцентрировались на том, каким образом нынешняя система здравоохранения и текущие реформы отвечают представлениям населения о социальной справедливости, что выступает барьерами получения своевременной диагностики, профилактики и лечения.

Ж.В. Савельева с соавторами придерживались подхода в понимании здоровья как универсальной ценности, выступающей основанием социальной справедливости [7].

Отметим, что задача государственных институтов, по мнению Нобелевского лауреата Амартии А. Сена [8], создавать условия [capabilities] для обеспечения социальной справедливости, что в отношении здоровья будет означать не только обеспечение равного доступа к здравоохранению, но и создание оптимальных условий для поддержания и развития здоровья в целом.

Содержание реализации социальной справедливости имеет конкретно-исторический характер. Применительно к системе здравоохранения ценностно-смысловое наполнение ценности справедливости, если использовать подход к режимам благосостояния [9], может выражаться в либеральной, социально-демократической и консервативной моделях.

Либеральный и консервативный «лейтмотив» справедливого здравоохранения отталкивается от идеи получения услуг в сфере здравоохранения лучшего качества и более широкого спектра

для тех, кто активен и предприимчив и реализуется посредством системы медицинского страхования по накопительному принципу. Проявлением социально-демократической модели будет служить понимание справедливости здравоохранения в категориях ответственности и затрат государства, всего общества за охрану здоровья каждого, равного доступа к небольшому набору важнейших медицинских услуг, финансирования лечения пациента за счет пациента, и бедного – за счет обеспеченного.

Проблема доступности медуслуг является очень актуальной в содержании справедливости здравоохранения. Обсуждается использование компонентов пациенто-центрированной модели доступности здравоохранения [10], включающей способность получать медицинскую помощь, искать ее, платить и взаимодействовать со здравоохранением.

В публичной повестке проблематизация вопросов равенства и справедливости здравоохранения ведется по вопросу о субъекте ответственности за здоровье [10].

Основной исследовательский вопрос, сформулированный авторами проекта, заключался в изучении значений справедливого здравоохранения в экспертной и повседневной риторике специалистов в области здравоохранения и граждан, которые выступают пациентами и имеют определенные представления о правильном (должном) устройстве системы охраны здоровья. В исследовании использовались как общенаучные методы познания, так и специальные социологические, среди которых экспертные интервью, полуструктурированные интервью в форме индивидуальной и групповой беседы (фокус-группы), массовый опрос, анализ документов, посвященных теме справедливости российского здравоохранения, прежде всего, в центральной и региональной прессе.

Обострению дискуссий способствовала необходимость поиска принципов распределения все более дорогостоящих ресурсов здравоохранения. Основные вопросы заключались в том, кто должен быть обеспеченным всеми медицинскими пособиями: нужно ли тех, кто курит и употребляет спиртные напитки, лечить одинаково с теми, кто не имеет вредных привычек, и есть ли право не принуждать к дополнительным выплатам тех людей, кто сам создает себе дополнительный риск для здоровья, например, парашютистов? [10]. Одинаково ли должно быть распределение такого нефинансового ресурса, как трансплантация печени, людям, чрезмерно употребляющим спиртные напитки, и людям, ведущим здоровый образ жизни [11]. Эти ученые полагают, что предоставление пациентам разных долей медицинских услуг является правильным, если это последствие выбора и целенаправленных поступков.

Сама социальная справедливость не представляет собой застывший идеал, ее нельзя оценивать бинарно – достигнута она или нет. Справедливость может быть понята как степень, оцениваемая через сравнение [12].

Справедливость здравоохранения и личная ответственность гражданина актуализируются не только в связи с проблемой отчислений в ФОМС, но также и в контексте предоставления дополнительного платного полиса (ОМС+), цена которого должна зависеть от степени заботы индивида о своем здоровье. Практики своевременного прохождения диспансеризации, участие в оздоровительных мероприятиях, отсутствие вредных привычек должны учитываться при расчете такого полиса [13]. Публично обсуждаются идеи о целесообразности введения «норм по посещениям врача, вызовам «скорой помощи», при превышении которых за работу врачей уже придется платить» [14], и ряд других мер.

Цель, которую поставили авторы монографии – показать, как посредством анализа заболеваемости в 2-х республиках России, обстоит дело справедливости и равенства в здравоохранении и каковы пути разрешения противоречий. Материалом исследования авторы взяли фактически население двух регионов России, 2-х республик – Татарстан (РТ) и Марий Эл (РМЭ). Обе республики расположены в Приволжском федеральном округе Российской Федерации, у них близкие природные и географические параметры, однако социально-экономическое развитие, уровень жизни народа значительно разнятся.

Татарстан среди субъектов Приволжского федерального округа ни один год занимает лидирующие места в рейтинге по уровню качества жизни, а Марий Эл – последние.

Первый можно отнести к одним из наиболее экономически благополучных регионов России, второй – к менее благополучным, дотируемым из бюджета. Данное обстоятельство отражает неравномерную картину распределения различных видов благ и капитала в республиках, что, несомненно, сказывается на человеческом потенциале, социально-экономическом благополучии жителей и их возможностях в получении медицинской помощи. Логика выбора данных регионов была продиктована целью сопоставления различных позиций, ожиданий относительно реформ здравоохранения и моделей социальной справедливости представителями экономически развитого и отстающего субъекта РФ.

Авторы монографии применили принцип триангуляции количественных и качественных способов изучения. На первом этапе были опрошены различные категории населения (33 человека), медицинские эксперты (25 человек), фокус-группы с населением (9 человек) и медиками (4 человека), эксперты в РТ (14 индивидуальных и 3 фокус-группы) и в РМЭ (10 и 1 соответственно)

(всего 59 человек). Были опрошены различные социальные страты населения в РТ и РМЭ с общим количеством опрошенных 133 человека. На 2-м этапе создания база изучения была дополнена результатами широкого опроса (1021 человек) с многоступенчатой выборкой с применением отбора типового случая и квотного отбора со стандартизацией по ряду параметров (мужчина, женщина и т.д.). Изучение осуществлялось в 2016-2017 гг. Монография фактически подводит итог двухлетнему социологическому проекту на тему «Справедливость и равенство в здравоохранении: мнение экспертов, дискурс масс-медиа и социальные представления пациентов». Проект был поддержан Российским фондом фундаментальных исследований (№ 16-03-00579 а).

Авторы представили результаты в семи разделах.

Первый раздел посвящен теоретическим подходам к социальной справедливости. В нем были рассмотрены ключевые вопросы равенства прав и равенства возможностей, поставленные У. Кимликой (2010) на основании его анализа либеральных и критических теорий. Данный раздел также посвящен анализу теорий социальных детерминант здоровья, равенства возможностей и здоровья как императива. Во втором разделе были исследованы полярные мнения относительно модели справедливости в России на основании недавней дискуссии о введении соплатежей с трудоспособных безработных граждан. Третий раздел посвящен информационной открытости учреждений здравоохранения. В четвертом и пятом разделах последовательно проанализировано влияние социально-экономического статуса населения, включая пол, возраст, доход, а также территориального неравенства на доступность здравоохранения. Шестой раздел посвящен анализу практик самосохранительного поведения населения. В седьмом разделе приведен качественный и количественный анализ общероссийских и региональных СМИ по проблеме справедливости здравоохранения.

#### **Критический анализ.**

Тема справедливости и равенства в здравоохранении неразрывно связана с этими понятиями в самой жизни человека, и они прямо зависят от социального устройства общества. Иммануил Кант (1724-1804) в 6-м утверждении «Критической философии» даже писал: «Человеческая жизнь имеет смысл, если в конце будет торжествовать справедливость».

Авторы монографии сумели донести до читателя эту непростую тему, используя и в известной мере переключая как основополагающие понятия, проблематичные концепции, так и «голос народа» в виде данных (и даже прямой речи) так называемых экспертов (т.е. специалистов в области организации здравоохранения, 49 человек) и информантов (т.е. «простых людей» разных возрастов, 150 человек).

Научная достоверность и концептуальный формат полученных данных по вопросам справедливости (или несправедливости) и равенства (или неравенства) стали возможными в немалой степени благодаря тому, что рецензируемая монография – это результат работы над двухлетним социологическим проектом с тем же, что и монография названием, реализация которого стала возможна благодаря финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (№ 16-03-00579а). Эмпирическим же полем для исследования, как указывалось, стали два российских региона – Республика Татарстан и Республика Марий Эл.

Обратим внимание на одно обстоятельство. Авторы начинают монографию первой фразой, в которой сказано: «В последние несколько десятилетий Россия оказалась в водовороте трансформаций социально-экономических отношений и со-

циальной политики, которые привели к падению продолжительности жизни и ухудшению показателей здоровья россиян». При этом ссылаются на 2 источника, датируемые 2015 годом: 1) Здравоохранение в России, 2015. Статистический сборник (2015) (М.: Госкомстат РФ. – URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2015/zdrav15.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf), дата обращения: 10.01.2017); 2) Кислицына О. Влияние социально-экономических факторов на состояние здоровья: роль абсолютных или относительных лишений (Журнал исследований социальной политики. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С. 289-302).

Однако это не соответствует действительности. В 2015 году в России был даже побит рекорд средней продолжительности жизни, достигнутый в РСФСР – 71,4 года (для мужчин – 65,9 лет, для женщин – 76,7 лет). (<http://ria.ru/society/20160406/1403490899.html>) (диагр. № 1 и № 2).



Диаграмма 1. Продолжительность жизни в России для населения в целом  
Diagram 1. Life expectancy in Russia for the general population



Диаграмма 2. Средняя ожидаемая при рождении продолжительность жизни в России, 1959-2017 гг.  
Diagram 2. Average life expectancy at birth in Russia, 1959-2017



Диаграммы составлены на основе открытой базы данных Росстата.

В 2017 году по данным Росстата этот показатель составлял 72,7 лет ([http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/demo/demo\\_26.xlsx](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo_26.xlsx)). В 2018 году по данным Минздрава России – 72,9 лет (<http://riafan.ru/1173052-prodolzhitelnost-zhizni-v-rossii-uvlechilas-do-72-9-let>). В 2019 году средняя продолжительность жизни в России достигла очередного исторического максимума и составила 73,6 года.

В монографии показан «срез» представлений и мнений о справедливости и равенстве у наших современников, так как изучение осуществлялось в 2016-2017 годах, был составлен четкий план, и сравнение 2-х республик было мотивировано тем, что обе они находятся в Приволжском Федеральном округе Российской Федерации, имеют примерно равные климатические и географические условия, однако по экономическому развитию, качеству жизни эти республики существенно разнятся.

Узнаваемые ключевые слова в названии монографии «справедливость», «равенство» предполагают легкое чтение, однако при глубоком, скажем так – с карандашом в руках, погружении в суть возникающих противоречий читатель начинает понимать, что простого ответа на возникающие вопросы, вопросы, которые фактически ставит перед людьми сама жизнь, сам социум, не будет.

Важно, что авторам удалось выделить три группы неравенств, влияющих на доступность здравоохранения в территориальном контексте: 1) различия в социально-экономических показателях в республиках, включая расходы на здравоохранение и уровень жизни; 2) неравенство, исходящее из различий программ государственных гарантий регионов; 3) поселенческие различия (прежде всего, столица региона, города и сельская местность).

#### **Авторы делают следующие выводы:**

Социальная справедливость в здравоохранении представляет собой комплекс институциональных и правовых условий, возможностей для представления медицинских услуг, текущих практик и отношений между работниками и пациентами, а также их представлений и оценок.

Исследование показало разрыв между ожиданиями, оценками населения и текущим направлением реформ в здравоохранении. Это выражается в том, что большая часть населения как в Республике Татарстан, так и в Марий Эл, выступают сторонниками равенства распределения ресурсов в здравоохранении для пациентов. Однако сокращение количества учреждений, территориальные различия в финансировании здравоохранения приводят к снижению доступности медуслуг.

Не нашли поддержки среди населения в обоих регионах дискуссии среди представителей власти о возможности введения дополнительных

сборов на медицинский полис с тех трудоспособных граждан, которые официально не работают и не перечисляют средства в Фонд ОМС.

Снижение доступности качества услуг по программе госгарантий привело к тому, что население часто прибегает к платным услугам. Сложности получения бесплатных медицинских услуг приводят к тому, что люди, у которых недостаточно средств на платные услуги, отказываются от необходимой диагностики и лечения либо откладывают его на продолжительный срок. Чаще всего от этого страдают люди с низкими доходами, среди которых немало пенсионеров.

Существует тревожная экологическая ситуация, причем это характерно как для Татарстана с его нефтехимией, нефтепереработкой и высокоурбанизированной столицей, так и для более аграрной Марий-Эл, в которой отмечаются проблемы со стороны Марийского целлюлозно-бумажного комбината и предприятий по мясопереработке.

Положительным моментом в плане территориальной доступности специалисты в области здравоохранения отмечают развитие схем маршрутизации оказания медпомощи (например, пациентам с сосудистой и акушерско-гинекологической патологией).

Анализ средств массовой информации показал, что интерес к системе здравоохранения продолжает оставаться стабильным, а количество критических публикаций растет.

Из полученных авторами результатов выделяются 2 заключения: 1) необходим комплексный подход к анализу доступности и справедливости здравоохранения, который учитывал бы социально-экономическое положение населения, а также территориальное неравенство; 2) принятый Россией политический вектор на увеличение продолжительности жизни и рождаемости должен сопровождаться действиями по выравниванию доступности медицинской профилактики и медуслуг и сохранению накопленного многолетнего опыта по реализации государственных гарантий здравоохранения.

В заключении критического анализа еще раз подчеркнем, что монография затрагивает один из самых животрепещущих вопросов, возникающих в современном российском здравоохранении, вопросов, касающихся практически каждого жителя России – «справедливость и равенство». Решить их невозможно в отрыве от глобальной социальной политики в государстве. Авторы монографии буквально держат руку на пульсе этой важной проблемы – как говорится, делают это здесь и сейчас.

Актуальность вопросов, обсуждаемых в монографии Ж.В. Савельевой с соавт., их своевременность, наглядно высветились в наши дни, когда возникла пандемия нового коронавируса SARS-CoV-2 (COVID 19). Население 212 стран,

в том числе и России разделилось по признаку вакцинированности или невакцинированности, разделились на прививочников и антипрививочников. Невакцинированные люди и антипрививочники оказались социально ограничены. И общество, чтобы выжить, вынуждено немедленно реагировать на вызов природы, при этом решение вопросов справедливости и равенства сейчас оказывается актуальным, как никогда.

Авторы монографии не дают рецепта для лечения заболевания, диагноз которого «Несправедливость и неравенство в здравоохранении», хотя читателю при работе над монографией становится понятно, что надо сделать обществу, чтобы была убрана эта негативная приставка «не». Не будем оригинальны, если скажем, что это непростая (или трудновыполнимая) задача. Сошлемся лишь на опыт Французской революции 1789-1799 гг., когда Максимилианом Робеспьером в «Декларации прав человека» были провозглашены известные и легко выговариваемые лозунги – ориентир для счастья и благополучия:

«Liberte, egalite, fraternite» - «Свобода, равенство, братство» (1791 г.) (которые, правда, не спасли самого Максимилиана от гильотинирования его же более радикальными товарищами).

Достигнута ли реализация этих лозунгов 200 лет спустя?

Хочется надеется, что авторы не ограничатся одной монографией на эту жизненно важную тему (постановка вопроса) и следующая монография будет посвящена решению этой важнейшей проблемы.

**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.

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

#### ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Здравоохранение в России. 2015: Статистический сборник // Москва, 2015. – 174 с. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [Ministry of Health of the Russian Federation]. Healthcare in Russia 2015; Statistical Book (2015) [Zdravookhraneniye v Rossii. 2015: Statisticheskiy sbornik]. Moskva [Moscow]. 2015; 174 p. (In Russ)]. <https://>

[minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2015-god](https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2015-god)

2. Кислицына О. Влияние социально-экономических факторов, на состояние здоровья: роль абсолютных или относительных лишений // Журнал исследований социальной политики. – 2015. - № 13 (2). – С.289-302. [Kislitsyna O. Vliyaniye sotsial'no-ekonomicheskikh faktorov, na sostoyaniye zdorov'ya: rol' absol'yutnykh ili otnositel'nykh lisheniy [Influence of socioeconomic factors on health status: the role of absolute or relative deprivation]. Zhurnal sotsial'noy politiki [Journal of Social Policy Research]. 2015: 13 (2): 289-302 (In Russ)].
3. Мухарямова Л.М., Кузнецова-Моренко И.Б., Петрова Р.Г., Салахатдинова Л.Н. Региональное здравоохранение в условиях реализации национального проекта «Здоровье» и разграничения бюджетных полномочий // Журнал исследований социальной политики. 2008. - № 6 (4)ю – С.438 – 504. [Mukharyamova LM, Kuznetsova-Morenko IB, Petrova RG, Salakhadinova LN. Regional'noye zdravookhraneniye v usloviyakh realizatsii natsional'nogo proyekta «Zdorov'ye» i razgranicheniya byudzhethnykh polnomochiy [Regional health care in the context of the implementation of the national project «Health» and the delineation of budgetary powers]. Zhurnal issledovaniy sotsial'noy politiki [Journal of Social Policy Research]. 2008; 6 (4): 438–504. (In Russ)].
4. Левченко А. Интервью: «В правительстве услышали замечания Счетной палаты к реформе системы здравоохранения» // Независимая газета. – 2015. – Режим доступа: <http://ng.ru/news/500318.html> [Levchenko A. Interv'yu: «V pravitel'stve uslyshali zamechaniya Schetnoy palaty k reforme sistemy zdravookhraneniya» [Interview: «The government has heard the comments of the Accounts Chamber on the reform of the health care system»]. Nezavisimaya gazeta [Independent newspaper]. 2015; <http://ng.ru/news/500318.html> (In Russ)].
5. Потапчик Е.Г., Селезнева Е.В., Шишкин С.В. Доступность медицинской помощи для населения (по материалам мониторинга экономических процессов в здравоохранении) // Москва: ИД Высшей школы экономики, 2011. – 36 с. [Potapchik E.G., Selezneva E.V., Shishkin S.V. Dostupnost' meditsinskoy pomoshchi dlya naseleniya (po materialam monitoringa ekonomicheskikh protsessov v zdravookhraneni) [Availability of medical care for the population (based on monitoring of economic processes in health care)]. Moskva: ID Vysshey shkoly ekonomiki [Moscow: Publishing House of the Higher School of Economics]. 2011; 36 p. (In Russ)].
6. Савельева Ж.В. Кому принадлежит здоровье? Социологические дискуссии и массмедийные интерпретации // Журнал социологии и соци-

- альной антропологии. – 2013. – № 16 (2). – С.131-141. [Savelyeva ZhV. Komu prinadlezhit zdorov'ye? Sotsiologicheskiye diskussii i massmediynnye interpretatsii [Who owns health? Sociological discussions and mass media interpretations]. Zhurnal sotsiologii i sotsial'noy antropologii [Journal of Sociology and Social Anthropology]. 2013; 16 (2): 131-141. (In Russ)].
7. Sen A. The idea of justice. Belknap Press: An Imprint of Harvard University Press; Reprint edition. 2011; 496 p.
  8. Esping-Andersen G, ed. Welfare states in transition: National adaptations in global economies. SAGE Publications Ltd. 1996; <https://www.doi.org/10.4135/9781446216941>
  9. Qxevesque JF, Harris MF, Russell G. Patient-centred access to health care: conceptualising access at the interface of health systems and populations. International Journal for equity in health. 2013; 12 (1): 18.
  10. Wikler D. Personal and social responsibility for health. Ethics & International affairs. 2002; 16 (2): 47-55.
  11. Albertsen A. Drinking in the last chance saloon: luck egalitarianism, alcohol consumption, and the organ transplant waiting list. Medicine, Health Care and Philosophy. 2016; 19 (2): 325-338.
  12. Skinner D. Health justice. Critical Public Health. 2013; 23 (2): 240.
  13. Батенёва Т. Полис с плюсом // Российская Бизнес-газета – 2015. - № 3 (982). Режим доступа: <https://rg.ru/2015/01/27/polis.html> [Batenova T. Polis s plyusom [Polis with a plus]. Rossiyskaya Biznes-gazeta [Russian Business Newspaper]. 2015; 3 (982): [tps://rg.ru/2015/01/27/polis.html](https://rg.ru/2015/01/27/polis.html) (In Russ)].
  14. Невинная И. Путь к здоровью через кассу? // Российская газета - Столичный выпуск. - 2015. - № 258 (6829). Режим доступа: <https://rg.ru/2015/11/16/med.html> [Nevinnaya I. Put' k zdorov'yu cherez kassu? [The way to health through the cashier?]. Rossiyskaya gazeta – Stolichnyy vypusk [Russian newspaper – Capital issue]. 2015; 6829 (258). <https://rg.ru/2015/11/16/med.html> (In Russ)].

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MDR1 ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ

*АБДАШИМОВ ЗАФАР БАХТИЯРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, самостоятельный соискатель кафедры предметов терапевтического направления №2 «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: zafar\_abdashimov@mail.com*

**Реферат. Введение.** Одна из ключевых ролей в выведении целого ряда лекарственных средств, в частности и нестероидных противовоспалительных препаратов, имеет транспортный белок гликопротеин P, кодируемый геном MDR1. В связи с чем влияние генетического полиморфизма гликопротеина P на фармакокинетику данных препаратов способствует прогнозированию клинических последствий. **Цель исследования:** изучение ассоциаций полиморфных маркеров C1236T и C3435T гена MDR1, кодирующих гликопротеин P, с развитием нежелательных лекарственных реакций у пациентов с болевым синдромом. **Материалы и методы.** Исследование включало 69 пациентов с болевым синдромом и были распределены в 2 группы в зависимости от наличия нежелательных лекарственных реакций: есть – «НЛР+» - 22 пациента, и отсутствуют – «НЛР-» - 47 пациентов с болевым синдромом. Также изучена ассоциация полиморфного маркера C3435T гена MDR1 среди 22 пациентов с наличием нежелательных лекарственных реакций (НЛР+) и у 47 больного с болевым синдромом без наличия нежелательных лекарственных реакций (НЛР-). Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. **Результаты и их обсуждение.** В ходе проведенного генотипирования было установлено, что встречаемость аллелей и генотипов полиморфного маркера C3435T гена MDR1 имело достоверно значимые отличия среди больных обследуемых групп в зависимости от нежелательных лекарственных реакций. **Заключение.** Ассоциация полиморфного маркера C3435T гена MDR1 с развитием нежелательных лекарственных реакций при болевом синдроме, генотип TT и аллель T могут быть генетическими факторами риска (OR=4,0 и 8,25; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 соответственно), предрасполагающими к развитию нежелательных лекарственных реакций у пациентов с болевым синдромом. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение данного вопроса с целью проведения генотипирования по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 для повышения эффективности и безопасности терапии нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Ключевые слова:** нежелательные лекарственные реакции, ген MDR1, полиморфный маркер C3435T, НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты.

**Для ссылки:** Абдашимов, З.Б. Роль полиморфизма гена MDR1 для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов при болевом синдроме / З.Б. Абдашимов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.139–144. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).139-144.

## THE ROLE OF POLYMORPHISM OF THE MDR1 GENE FOR THE APPOINTMENT OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PAIN SYNDROME

*ABDASHIMOV ZAFAR BAKHTIYAROVICH, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, C. Med. Sci., doctoral student of the Department of subjects of therapeutic direction No. 2, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, Taraqqiyot street, 103, tel. +99-871-2302073, e-mail: zafar\_abdashimov@mail.com*

**Abstract. Introduction.** One of the key roles in the excretion of a number of drugs, in particular nonsteroidal anti-inflammatory drugs, has a transport protein glycoprotein P, encoded by the MDR1 gene. In this connection, the influence of genetic polymorphism of glycoprotein P on the pharmacokinetics of these drugs contributes to the prediction of clinical consequences. **Aim.** The aim of the current study was to study the associations of polymorphic markers C1236T and C3435T of the MDR1 gene encoding glycoprotein P with the development of undesirable drug reactions in patients with pain syndrome. **Material and methods.** The study included 69 patients with pain syndrome and were divided into 2 groups depending on the presence of adverse drug reactions: NLR+ - 20 patients and NLR- - 49 patients with pain syndrome. The association of the polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene was also studied among 22 patients with adverse drug reactions (ADR+) and 47 patients with pain syndrome without the presence of adverse drug reactions (ADR-). Molecular genetic studies were carried out on the basis of the Laboratory of medical genetics of NIIG and the PC of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. **Results and discussion.** During the genotyping, it was found that the occurrence of alleles and genotypes of the polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene had significantly significant differences among the patients of the examined groups, depending on adverse drug reactions. **Conclusion.** The association of the

polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene with the development of undesirable drug reactions in pain syndrome, the TT genotype and the T allele may be genetic risk factors (OR=4.0 and 8.25; 95% CI 1.78-9.09 and 2.56-26.57, respectively) predisposing to the development of undesirable drug reactions in patients with pain syndrome. Therefore, further study is necessary in order to carry out genotyping of the polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene to increase the effectiveness and safety of therapy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Key words:** adverse drug reactions, MDR1 gene, polymorphic marker C3435T, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs.

**For reference:** Abdashimov ZB. The role of polymorphism of the *mdr1* gene for the appointment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pain syndrome. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1):139–144.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(1).139-144

**Введение.** Прогресс современной медицины ведет к конкретизированию методологических подходов. В настоящее время появляются новые лекарственные средства (ЛС) и их количество увеличивается, усложняются подходы к их применению. Стратегия разработки ЛС на современном этапе сводится к поиску патогенетическим особенностям, которые являются первопричиной заболевания с целью воздействия на нее [1, 2]. Разработанные в настоящее время препараты имеют узкое направление, т.е. являются специфичными. Процессы фармакокинетики являются генетически контролируруемыми, а ЛС в большинстве своем воспринимаются организмом как ксенобиотики. Установлено, что с биотрансформацией ксенобиотиков в геноме человека связано от 500 до 1200 различных генов [3, 4, 5].

Многие исследователи пришли к заключению, что индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, который способствует онтогенезу многих нежелательных лекарственных реакций (НЛР) которые могут привести к летальному исходу или к инвалидизации пациентов (кровотечения, поражения печени, почек, кардиальные поражения и т.д.). Знание приобретенные при изучении этих различий приобретают важное значение для усовершенствования фармакотерапии [1, 6].

Одну из ключевых ролей в выведении целого ряда лекарственных средств, в частности и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), имеет транспортный белок гликопротеин Р, кодируемый геном MDR1. В связи с чем влияние генетического полиморфизма гликопротеина Р на фармакокинетику данных препаратов способствует прогнозированию клинических последствий [7, 8].

Обзоры нескольких десятков клинических исследований подтверждают о высокой востребованности НПВП. Однако, данные препараты имеют нежелательные лекарственные реакции (НЛР) со стороны организма человека, влияя на функцию различных органов и систем. По данным многочисленных исследований процент НЛР при назначении НПВП составляет от 15% до 25% [9, 10, 11].

Таким образом, актуальность данного исследования заключается в усовершенствовании принципов фармакотерапии НПВП в зависимости от генотипирования. В Узбекистане данные исследования не проводились. Оценка ассоциации полиморфных маркеров у при НЛР, позволит усовершенствовать фармакотерапию и будет способствовать повышению ее эффективности и безопасности.

**Цель исследования:** было изучение ассоциаций полиморфных маркеров C1236T и C3435T гена MDR1, кодирующих гликопротеин Р, с развитием НЛР у пациентов с болевым синдромом.

**Материалы и методы исследований:** обследование выполнено в дизайне проспективного клинического исследования сравнительной эффективности и безопасности НПВП при лечении больных с болевым синдромом, которое включало обследование и лечение 69 пациентов, проходивших стационарное лечение в неврологическом отделении филиала Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии.

Изучалась группа больных с болевым синдромом, которым была показана терапия НПВП. Для лечения больных с болевым синдромом, в филиале Многопрофильной клиники ТМА если в 2018 году было использовано 12 наименований НПВП, то в 2020 году их число увеличивался до 15 наименований. Из них больше половины составил препарат Диклофенак. Почти у каждого шестого больного был использован препарат Ревмоксикам и каждый десятый больной получал препарат Кетопрофен. Следовательно, указанные три НПВП составили 82,5% или 4/5 часть всех использованных в рамках фармакотерапии изучаемой патологии НПВП. А на долю остальных 9 препаратов НПВП приходится всего лишь около 1/5 часть использованных НПВП. Среди них препарат Артаксан использован почти у каждого 15 больного, Артракол – у каждого 20 больного и Мелбек – у каждого 40-45 больного. А остальные препараты были использованы в единичных случаях. Следовательно, в отделении неврологии 3 клиники ТМА в 2018 году для лечения болевого синдрома приоритетными НПВП были Диклофенак, Ревмоксикам и Кетопрофен.

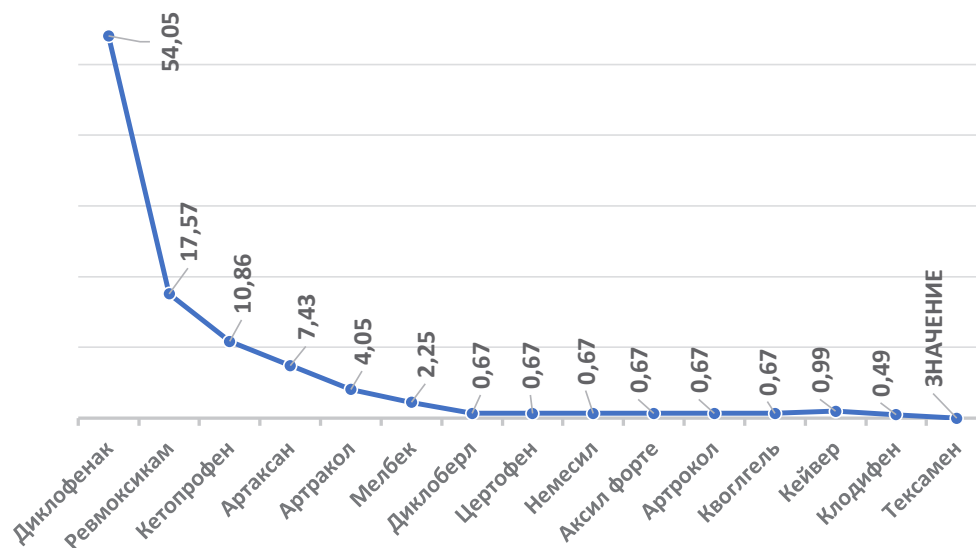


Рис. 1. Структура использованных для лечения больных с остеохондрозом позвоночника с рефлекторным синдромом НПВП в отделении неврологии 3 клиники ТМА за 2018 год (результаты связанных величин)

Figure 1. Structure of NSAIDs used to treat patients with spinal osteochondrosis with reflex syndrome in the neurology department of the third TMA clinic in 2018 (results of related quantities)

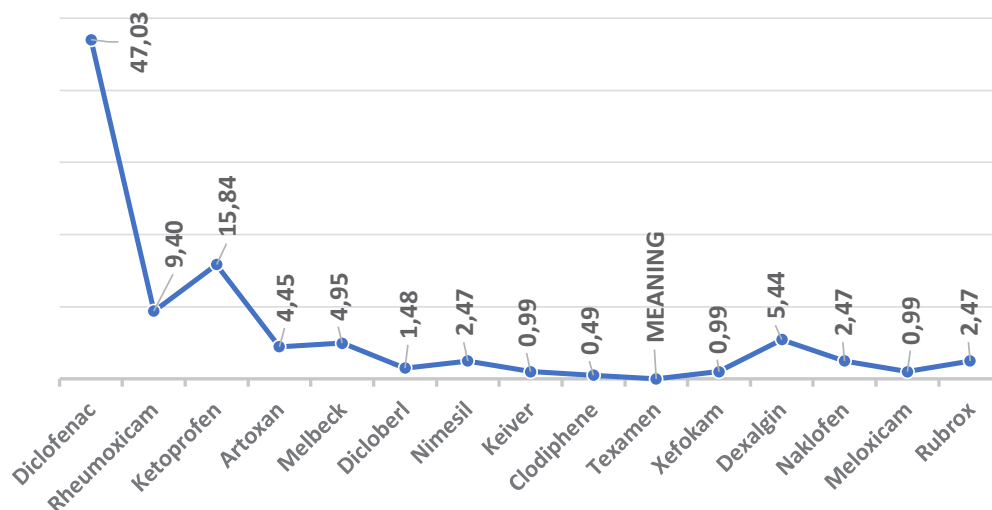


Рис. 2. Структура использованных для лечения больных с остеохондрозом позвоночника с рефлекторным синдромом НПВП в отделении неврологии 3 клиники ТМА за 2020 год (результаты связанных величин).

Figure 2. Structure of NSAIDs used for treatment of patients with spinal osteochondrosis with reflex syndrome in the Department of Neurology of the Third TMA Clinic in 2020 (results of related quantities)

Анализ частоты использования отдельных НПВП, как видно из представленных данных, показывает, что в динамике происходит уменьшения удельного веса диклофенака на 13,0%, ревмоксикама – на 46,5%, артаксана – на 40,1%. А удельный вес кетопрофена, мелбека, диклоберла и нимесила, наоборот, по сравнению с 2018 годом увеличивается на 45,8%, 120%, 121% и на 268,6%, соответственно. Следовательно, в динамике происходит как количественные, так качественные изменения в структуре использованных для лечения остеохондроза позвоночника с рефлекторным синдромом НПВП. Однако наиболее высокий удельный вес препаратов диклофенака, ревмоксикама и кетопрофена остался неизменным.

Применение неселективных НПВП сопровождается повышенным риском развития ряда НЛР, прежде всего желудочно – кишечных нарушений и нефротоксичности, которые снижаются по мере увеличения селективности к циклооксигеназе (ЦОГ) - 2. Избирательность действия коксибов (селективных ЦОГ-2 – ингибиторов) в отношении ЦОГ-2 в 200–300 раз выше, чем в отношении ЦОГ-1. Следовательно, ЦОГ-2-ингибиторы менее опасны в плане развития НЛР, связанных с угнетением ЦОГ-1. Однако применение коксибов сопряжено с более высоким риском развития сердечнососудистых нарушений.

В связи с вышеизложенным, нами были выделены 2 группы больных в зависимости от нали-

чия НЛР: НЛР+ - 20 пациентов и НЛР- - 49 пациентов с болевым синдромом.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики НИИГ и ПК МЗ РУз. Изучена ассоциация полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 среди 22 пациентов с НЛР (НЛР+) и у 47 больного с болевым синдромом без НЛР (НЛР-).

Методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) было проведено генотипирование гена MDR1.

Статистическую обработку результатов исследования проводили: с использованием online

calculator openepi [https://www.openepi.com/TwoByTwo.htm]. Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов в группе контроля, теоретически ожидаемого по равновесию Харди-Вайнберга, оценивали по критерию  $\chi^2$ . Вычисление проводили с помощью онлайн-калькулятора: [http:// www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml](http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml).

**Результаты исследования:** в ходе проведенного генотипирования нами было установлено, что встречаемость аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 имело достоверно значимые отличия среди больных обследуемых групп (табл. 1) в зависимости от НЛР.

Таблица 1

**Выявление аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 в зависимости от НЛР среди больных с болевым синдромом**

Table 1

**Identification of alleles and genotypes of polymorphic marker С3435Т of the MDR1 gene depending on adverse drug reactions among patients with pain syndrome**

Аллель/генотип	НЛР+ (n=22)		НЛР- (n=47)		
	n	%	n	%	
С	10	22,7	51	54,2	$\chi^2 = 12,1$ ; p=0,05; OR=0,25; 95% CI 0,11-0,56; df=0,014
Т	34	77,3	43	45,7	
СС	2	9,1	11	23,4	$\chi^2 = 14,2$ ; p=0,01; OR=8,25; 95% CI 2,56-26,6; df=0,030
СТ	7	31,8	29	61,7	
ТТ	13	59,1	7	14,9	

Как видно из таблицы 1 наблюдается достоверная ассоциация ТТ и аллеля Т полиморфного маркера С3435Т с развитием НЛР. Генотип СС встречался среди 9,1% пациентов с НЛР, СТ – у 31,8%. У 59,1% больных с болевым синдромом, принимавшие НПВП и с НЛР был установлен генотип ТТ, тогда как в группе больных без НЛР этот генотип встречался в 4 раза реже ( $\chi^2 = 14,2$ ; p=0,01; OR=8,25; 95% CI 2,56-26,6; df=0,030).

Полученные результаты свидетельствуют о

наличии ассоциации между полиморфным маркером С3435Т и развитием НЛР, то есть генотип ТТ и аллель Т являются генетическими факторами риска (OR=4,0 и 8,25; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 соответственно) предрасполагающим к развитию НЛР у пациентов с болевым синдромом, длительно принимающих НПВП.

Совсем обратная картина нами наблюдалась при распределении встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера С1236Т (табл. 2).

Таблица 2

**Выявление аллелей и генотипов полиморфного маркера С1236Т гена MDR1 в зависимости от НЛР среди больных с болевым синдромом**

Table 2

**Identification of alleles and genotypes of polymorphic marker С1236Т of the MDR1 gene depending on adverse drug reactions among patients with pain syndrome**

Аллель/генотип	НЛР+ (n=22)		НЛР- (n=47)		
	n	%	n	%	
С	21	52,5	53	56,4	$\chi^2 = 0,041$ ; p>0,05; OR=1,6; 95% CI 0,75-3,19; df=0,856
Т	20	45,5	41	43,6	
СС	5	22,7	11	23,4	$\chi^2 = 0,004$ ; p>0,05; OR=0,96; 95% CI 0,29-3,21; df=1,0
СТ	12	54,5	26	55,3	
ТТ	5	22,7	10	21,3	

Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера С1236Т гена MDR1 не носили достоверно значимой разницы между группами больных с болевым синдромом с НЛР и без. Полученные результаты судят об отсутствии ассоциации между полиморфным маркером С1236Т и развитием НЛР (OR=1,6 и 0,96; 95% CI 0,75-3,19 и 0,29-3,21 соответственно).

Нами была изучена эффективность выявления генотипа ТТ у больных с болевым синдромом для прогнозирования развития НЛР. Установлено, что чувствительность генотипа ТТ составила 35%, а специфичность – 94,8%, тогда

как прогностическая ценность положительного результата при обнаружении генотипа ТТ составляет 59,1%, а прогностическая значимость отрицательного результата при выявлении генотипов СС и СТ – 82,3%.

В заключении хочется отметить, что у больных с болевым симптомом при выявляемости генотипа ТТ полиморфизма С3435Т гена MDR1 чаще возникают НЛР, притом хочется отметить, что именно у больных данной когорты отмечалось более длительное использование НПВП и более высокие его дозы, по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ (рис. 1).

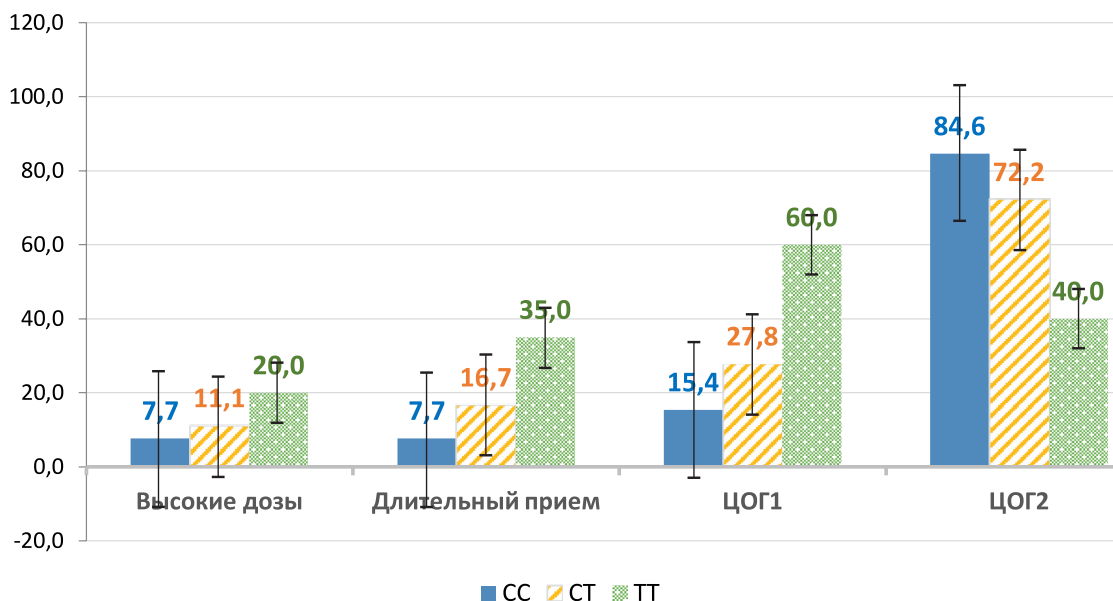


Рис. 3. Критерии использования НПВП в зависимости от установленных генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR1 (результаты связанных величин)

Figure. 3. Criteria for the use of NSAIDs depending on the established genotypes of polymorphism С3435Т of the MDR1 gene (results of related quantities)

Также нами было установлено, что при развитии НЛР у пациентов с ТТ генотипом в большинстве случаев назначались НПВП изоформ циклоксиогеназы ЦОГ-1, тогда как при генотипах СТ и СС в большинстве случаев больным назначались селективные ЦОГ-2.

Таким образом, при болевом синдроме у больных с установленными генотипами ТТ необходимо назначать НПВП в более низких дозах с учетом интенсивности боли и на основании постоянного мониторинга клинико-лабораторных критериев.

**Выводы.** Ассоциация полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 с развитием НЛР при болевом синдроме, генотип ТТ и аллель Т могут быть генетическими факторами риска (OR=4,0 и 8,25; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 соответственно) предрасполагающим к развитию нежелательных лекарственных реакций у пациентов с болевым синдромом. Следовательно, данная научная работа требует участия сотен и даже тысяч участников, а также дальнейшего изучения с целью

проведения генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 для повышения эффективности и безопасности терапии нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставленные 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. Кулес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. –



- 304 с. [Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnyye osnovy personalizirovannoy meditsiny [Metabolism of drugs: scientific foundations of personalized medicine]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2008; 304 p. (In Russ.)].
2. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013; 87 (11): 766–772.
  3. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С.24–32. [Tashenova AI. Transportnaya sistema glikoproteina-R i farmakokinetika lekarstvennykh sredstv [Transport system of glycoprotein-P and pharmacokinetics of drugs]. *Biomedicine [Biomeditsina]*. 2010; 4: 24–32. (In Russ.)].
  4. Якушева Е.Н., Черных И.В., Щулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин - Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности // Успехи физиологических наук. – 2014. - № 45 (4). – С.90–98. [Yakusheva YeN, Chernykh IV, Shchul'kin AV, Popova NM. Glikoprotein-P: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnyye mekhanizmy modulyatsii funktsional'noy aktivnosti [Glycoprotein – P: structure, physiological role and molecular mechanisms of modulation of functional activity]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Uspekhi fiziologicheskikh nauk]*. 2014; 45 (4): 90–98. (In Russ.)].
  5. Li YH, Wang YH, Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi Chuan Xue Bao*. 2006; 33 (2): 93104.
  6. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of ace-tylsalicylic acid and other nonsteroidal antiinflammatory agents: clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69: 1369-1373.
  7. Биккина Г.М., Сафуанов А.Р. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов // Молодой ученый. – 2015. – № 7 (87). – С.269-272. [Bikkinina GM, Safuanov AR. Nezhelatel'nyye lekarstvennyye reaktsii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov [Adverse drug reactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Molodoy uchenyy [Young scientist]*. 2015; 7 (87): 269-272. (In Russ.)].
  8. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15 (Suppl 3): 2. DOI: 10.1186/ar4174.
  9. Алексеев В.В. Современные представления и основные принципы терапии боли // Русский медицинский журнал. - 2011. - № 1. - С.6–11. [Alekseyev VV. Sovremennyye predstavleniya i osnovnyye printsipy terapii boli [Modern ideas and basic principles of pain therapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2011; 1: 6–11. (In Russ.)].
  10. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городецкая Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП– баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-4. – С.687-696. [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokof'yev AB, Serebrova SYu, Gorodetskaya GI, Berdnikova NG. Ratsional'noye primeneniye NPVP– balans effektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury) [Rational use of NSAIDs – balance of effectiveness and safety (literature review)]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Research]*. 2016; 6-4: 687-696. (In Russ.)].
  11. Bhalal N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382 (9894): 769–779. DOI: 10.1016/S0140–6736(13)60900–9.

**ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Том 15, выпуск 1, 2022**

*Научно-практический журнал*

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*

Верстка *Э.Р. Ахтямовой*

Корректор *А.Г. Селиванова*

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Дата выхода 28.02.2022. Усл.печ.л. 18,0. Тираж 300 экз. Заказ 22-20

Цена договорная

**Оригинал-макет изготовлен ИП Селиванова  
420115, Казань, ул. Галактионова, 14**

**THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE**

**Volume 15, issue 1, 2022**

*Scientific-practical journal*

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova*.

Page make-up – *Z.R. Ahtyamova*. Proofreader – *A.G. Selivanova*

Format 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Release date 28.02.2022.

Conventional printer's sheet 18,0. Circulation – 300 copies. Order 22-20

Free price

Original make-up page is made by  
IP Selivanova 420115, Kazan, Galaktionova str., 14

# «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)

(наименование получателя платежа)  
4 0 7 0 2 8 1 0 4 6 2 0 0 0 2 1 6 4 0

(номер счета получателя платежа)

в отделеции «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 6 0 3

подписка на журнал «Вестник современной  
клинической медицины» (2022 г.)

(наименование платежа)

(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 взимаемой платы за  
услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** \_\_\_\_\_

Кассир

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)

(наименование получателя платежа)  
4 0 7 0 2 8 1 0 4 6 2 0 0 0 2 1 6 4 0

(номер счета получателя платежа)

в отделеении «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 6 0 3

подписка на журнал «Вестник современной  
клинической медицины» (2022 г.)

(наименование платежа)

(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 взимаемой платы за  
услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** \_\_\_\_\_

Квитанция

Кассир

## БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 6 номеров журнала «Вестник  
современной клинической медицины», выходя-  
щие в 2022 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для  
занесения в базу данных и доставки корреспонден-  
денции:

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](http://www.vskmjournal.org), [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru), [e-library.ru](http://e-library.ru), [cyberleninka.ru](http://cyberleninka.ru),  
[twitter.com/vskmjournal](https://twitter.com/vskmjournal)





**БУДЬТЕ  
ЗДОРОВЫ!**  
СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ



Стимулирует естественную выработку  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, обеспечивая защиту от широкого спектра вирусов



Сокращает продолжительность ОРВИ



Уменьшает проявления вирусной интоксикации и постинфекционной астении

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Трекрезан №ЛСР-008909/09.

2. Ю.В. Фролова, Н.М. Голанова, Д.Г. Листраденкова, Е.П. Амон, Е.Ю. Малинникова. Результаты наблюдательного пострегистрационного исследования эффективности и безопасности применения препарата Трекрезан® у взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией // Терапия 8, 2021.

3. Зуева И.Б. и соавт. Как оптимизировать ведение пациентов с постинфекционной астенией, перенесших COVID-19 на амбулаторном этапе? // Терапия 6, 2021 .

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ