

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

Импакт-фактор РИНЦ 2019 = 0,645

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 сайте:

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

Отдел договоров и рекламы

Руководитель

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

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

Шаймуратов Рустем Ильдарович,

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

Международный отдел

Руководитель

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

Редколлегия журнала

может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему

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

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

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 14, выпуск 4 2021

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой физиотерапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: lordara@mail.ru;
ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 24**
Галевич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог ПФО (Казань, **Россия**), e-mail: agalayvich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324;
H-index (RSCI) = 36; H-index (SCOPUS) = 14

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

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

Ответственный секретарь

Даминова Мария Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936;
H-index (RSCI) = 6

Члены редколлегии

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

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

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

Малеев Виктор Васильевич, докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (Москва, **Россия**), e-mail: maleev@pcr.ru;
ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684;
H-index (РИНЦ) = 31

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

Иностранные члены редколлегии

- Адольфо Балойра**, врач-пульмонолог, проф. респираторной медицины Госпиталя Понтеведра, координатор отделения генетики и легочной гипертензии Университета Виго (Понтеведра, **Испания**), e-mail: adolfo.baloiira.villar@sergas.es; **H-index (SCOPUS) = 7**
- Бримкулов Нурлан Нургазиевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой семейной медицины Кыргызской государственной медицинской академии, лауреат Гос. премии в области науки и техники, заслуженный врач Кыргызской Республики (Бишкек, **Кыргызстан**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index (RSCI) = 10; H-index (SCOPUS) = 5**
- Жилберт Массард**, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (Страсбург, **Франция**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index (SCOPUS) = 31**
- Карл-Дитер Хеллер**, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением (Брауншвейг, **Германия**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index (SCOPUS) = 16**
- Маджид Сади́г**, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (Берлингтон, штат Коннектикут, **США**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index (SCOPUS) = 7**
- Мелих Эльчин**, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (Хачеттепе, **Турция**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013
- Назыров Феруз Гафурович**, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, **Узбекистан**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index (RSCI) = 13**
- Тилли Тансей**, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (Лондон, **Великобритания**), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index (SCOPUS) = 14**
- Франтишек Выхочил**, докт. наук, проф., член Ученого общества CZ, Физиологического общества, Кембридж (Лондон, **Великобритания**), Институт физиологии AVCR, факультет естественных наук Карлова университета (Прага, **Чехия**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index (SCOPUS) = 30**

Редакционный совет

- Абдулганиева Диана Ильдаровна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач РТ, гл. специалист-терапевт МЗ РТ (Казань, **Россия**), e-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index (RSCI) = 15; H-index (SCOPUS) = 3**
- Анисимов Андрей Юрьевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index (RSCI) = 12**
- Анохин Владимир Алексеевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index (RSCI) = 14**
- Жестков Александр Викторович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (Самара, **Россия**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; PИИЦ SPIN-код: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index (RSCI) = 20**
- Жилев Евгений Валерьевич**, докт. мед. наук, главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», проф. кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index (RSCI) = 8**
- Загидуллин Шамиль Зарифович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (Уфа, **Россия**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index (RSCI) = 14**
- Мамедов Мехман Нияз оглы**, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НИИЦ ТПМ МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: mmamedov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index (RSCI) = 36; H-index (SCOPUS) = 5**
- Маянская Светлана Дмитриевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index (RSCI) = 13**
- Миллер Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (Новосибирск, **Россия**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index (RSCI) = 9**
- Сафина Асия Ильдусовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: Safina_asia@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index (RSCI) = 11**
- Сигитова Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index (RSCI) = 8**
- Соловьев Андрей Горгоньевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (Архангельск, **Россия**), заслуженный работник высшей школы РФ, e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; **H-index = 1; SPIN 2952-0619; H-index (RSCI) = 33; H-index (SCOPUS) = 4; E-library Author ID: 635504**

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

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 2019 = 0,645

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; www.elibrary.ru;
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

Chief

Arina A. Ziganshina
tel. +7-927-435-34-06,
e-mail: arina.ksmu@gmail.com

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

© Multiprofile Medical Centre
© «Contemporary clinical medicine» Ltd, 2021
© Kazan SMU, 2021

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

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 14, issue 4 2021

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

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

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 24**

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored Doctor of TR and RF, Head cardiologist of Priviljy Federal District (Kazan, **Russia**), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 36; H-index (SCOPUS) = 14**

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

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

Responsible Secretary

Daminova Maria A., C.Med.Sci., associate professor of the Department of pediatrics and neonatology n.a. E.M. Lepsky of KSMA — Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**), e-mail: daminova-maria@yandex.ru; RSCI Author ID: 782936; **H-index (RSCI) = 6**

Editorial Board Members

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (Moscow, **Russia**), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 35**

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (Kazan, **Russia**), e-mail: 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; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 15**

Maleev Victor V., D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (Moscow, **Russia**), e-mail: maleyev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN PIHL: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (PIHL, RSCI) = 31**

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

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (Moscow, **Russia**), *e-mail: aisyn@ya.ru*; RSCI Author ID: 507953; **H-index** (RSCI) = **31**

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), *e-mail: sozinov63@mail.ru*; RSCI Author ID: 201281; **H-index** (RSCI) = **11**

Ugrumov Mikhail V., D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (Moscow, **Russia**), *e-mail: mugrumov@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN ПИИЛ: 4570-6612; **H-index** (ПИИЛ, RSCI) = **26**

Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), *e-mail: farrus@mail.ru*; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **18**

Khabriev Ramil U., D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (Moscow, **Russia**), *e-mail: institute@nrph.ru*; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **23**

Khasanov Rustem Sh., D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), *e-mail: ksma.rf@tatar.ru*; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **15**

Foreign Members of Editorial Board

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

Brimkulov Nurlan N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (Bishkek, **Kyrgyzstan**), *e-mail: brimkulov@list.ru*; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **10**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Gilbert Massard, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (Strasbourg, **France**), *e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr*; **H-index** (SCOPUS) = **31**

Karl-Dieter Heller, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (Braunschweig, **Germany**), *e-mail: KD.Heller@hen-bs.de*; **H-index** (SCOPUS) = **16**

Majid Sadigh, Prof., University of Vermont (Burlington), Danbury Hospital (Burlington, Connecticut, **USA**), *e-mail: majid.sadigh@yale.edu*; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics (Hacettepe, **Turkey**), *e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr*; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

Nazyrov Feruz G., D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (Tashkent, **Uzbekistan**), *e-mail: cs75@mail.ru*; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **13**

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

František Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, London, Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (Prague, **Czech Republic**), *e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz*; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Editorial Council

Abdulganieva Diana I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, chief therapist specialist of the Ministry of Health of the RT (Kazan, **Russia**), *e-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru*; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **15**; **H-index** (SCOPUS) = **3**

Anisimov Andrey Yu., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – Branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), *e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **12**

Anokhin Vladimir A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), *e-mail: anokhin56@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (ПИИЛ) = **14**

Zhestkov Alexander V., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (Samara, **Russia**), *e-mail: Avzhestkov2015@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCORPUS Author ID: 25935582600, ПИИЛ SPIN-code: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **20**

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@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **8**

Zagidullin Shamil Z., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propedeutics of inner diseases of BSMU (Ufa, **Russia**), *e-mail: zshamil@inbox.ru*; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **14**

Mamedov Mehman N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of secondary prevention of chronic noninfectious diseases of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, **Russia**), *e-mail: mmamedov@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **36**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Mayanskaya Svetlana D., D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), *e-mail: smayanskaya@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **13**

Miller Olga N., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (Novosibirsk, **Russia**), *e-mail: miller.olga@list.ru*; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **9**

Safina Asiya I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatry of KSMA – Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**), *e-mail: Safina_asia@mail.ru*; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **11**

Sigitova Olga N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), *e-mail: osigit@rambler.ru*; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **8**

Soloviev Andrey G., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of psychiatry and psychology of Northern State Medical University (Arkhangelsk, **Russia**), Honored worker of higher school, *e-mail: ASoloviev1@yandex.ru*; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **33**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; E-library AuthorID: 635504

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка наличия усталости и ее влияние на состояние больных бронхиальной астмой, получавших специализированную медицинскую помощь
Визель А.А. (Россия, Казань),
Дрент М. (Нидерланды, Маастрихт),
Визель И.Ю. (Россия, Казань),
Вафина А.Р. (Россия, Казань),
Шакирова Г.Р. (Россия, Казань),
Салахова И.Н. (Россия, Казань),
Кудрявцева Э.З. (Россия, Казань),
Амиров Н.Б. (Россия, Казань) 7

Клинический статус и бремя фибрилляции предсердий у лиц с ожирением: оценка эффектов реализации программ по контролю массы тела
Праскурничий Е.А. (Россия, Москва),
Морозова О.И. (Россия, Москва) 15

Ассоциации дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
Смирнова М.П. (Россия, Ярославль),
Чижов П.А. (Россия, Ярославль),
Баранов А.А. (Россия, Ярославль),
Иванова Ю.И. (Россия, Ярославль),
Медведева Т.В. (Россия, Ярославль),
Пегашова М.А. (Россия, Ярославль) 27

Рынок пероральных сахароснижающих препаратов в Республике Крым
Шейхмамбетова Л.Н. (Россия, Симферополь),
Егорова С.Н. (Россия, Казань),
Егорова Е.А. (Россия, Симферополь),
Бекирова Э.Ю. (Россия, Симферополь) 35

Влияние альфа-липоевой кислоты на частоту осложнений и последствия инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической полинейропатией
Яновский К.Г. (Россия, Краснодар) 42

ОБЗОРЫ

Саркоидоз. Новая инфекция COVID-19 и вопросы вакцинации
Визель А.А. (Россия, Казань),
Визель И.Ю. (Россия, Казань),
Костинов М.П. (Россия, Москва),
Амиров Н.Б. (Россия, Казань) 48

Сахарный диабет и COVID-19. Особенности взаимного влияния двух пандемий
Коваленко Ю.С. (Россия, Краснодар),
Иванова Л.А. (Россия, Краснодар),
Король И.В. (Россия, Краснодар),
Бижева Т.В. (Россия, Краснодар) 58

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Повышение медико-социальной эффективности Программы льготного зубопротезирования для отдельных категорий граждан в Республике Татарстан
Шаймиева Н.И. (Россия, Казань),
Хасанов Р.Ш. (Россия, Казань),
Олесова В.Н. (Россия, Москва) 67

ИЗ ПРАКТИЧЕСКОГО ОПЫТА

Алгоритм морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы (клинический опыт)
Зима Д.В. (Россия, Симферополь),
Безруков О.Ф. (Россия, Симферополь),
Голубинская Е.П. (Россия, Симферополь),
Зяблицкая Е.Ю. (Россия, Симферополь),
Макалиш Т.П. (Россия, Симферополь),
Максимова П.Е. (Россия, Симферополь),
Непритимова Е.А. (Россия, Симферополь) 73

Современный взгляд на проблему PFAPA-синдрома (синдром Маршалла) у детей (клиническое наблюдение)
Лутфуллин И.Я. (Россия, Казань),
Салугина С.О. (Россия, Москва),
Даминова М.А. (Россия, Казань),
Газизов И.М. (Россия, Казань) 78

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентки с аутоиммунным полигландулярным синдромом (клинический случай) 85
Иванова Л.А. (Россия, Краснодар),
Король И.В. (Россия, Краснодар),
Коваленко Ю.С. (Россия, Краснодар),
Ружицкая Л.В. (Россия, Краснодар),
Скибицкая М.В. (Россия, Краснодар),
Петровых В.О. (Россия, Краснодар),
Танин И.Ю. (Россия, Краснодар) 85

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

К 60-летию Андрея Юрьевича Анисимова, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАЕН, члена редакционного совета журнала «Вестник современной клинической медицины» 92

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- Assessment of fatigue and its impact on the well-being of bronchial asthma patients who were treated with specialized medical care
Vizel A.A. (Russia, Kazan),
Drent M. (Maastricht, Netherland),
Vizel I.Yu. (Russia, Kazan),
Vafina A.R. (Russia, Kazan),
Shakirova G.R. (Russia, Kazan),
Salakhova I.N. (Russia, Kazan),
Kudryavtseva E.Z. (Russia, Kazan),
Amirov N.B. (Russia, Kazan) 8
- Clinical status and burden of atrial fibrillation in obese individuals: assessing the effects of body weight control programs
Praskurnichy E.A. (Russia, Moscow),
Morozova O.I. (Russia, Moscow) 15
- Iron deficiency associations in patients with chronic heart failure
Smirnova M.P. (Russia, Yaroslavl),
Chizhov P.A. (Russia, Yaroslavl),
Baranov A.A. (Russia, Yaroslavl),
Ivanova Ju.I. (Russia, Yaroslavl),
Medvedeva T.V. (Russia, Yaroslavl),
Pegashova M.A. (Russia, Yaroslavl) 27
- Market of oral antidiabetic drugs in the Republic of Crimea
Sheikhmambetova L.N. (Russia, Simferopol),
Egorova S.N. (Russia, Kazan),
Egorova E. A. (Russia, Simferopol),
Bekirova E. Yu. (Russia, Simferopol) 35
- The effect of alpha-lipoic acid on the incidence of complications and consequences of myocardial infarction in patients with type II diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy
Yanovsky K.G. (Russia, Krasnodar) 42
- ## REVIEWS
- Sarcoidosis. New COVID-19 infection and vaccination issues
Vizel A.A. (Russia, Kazan),
Vizel I.Yu. (Russia, Kazan),
Kostinov M.P. (Russia, Moscow),
Amirov N.B. (Russia, Kazan) 48
- Diabetes mellitus and COVID-19. Features of the mutual influence of the two pandemics
Kovalenko Ju.S. (Russia, Krasnodar),
Ivanova L.A. (Russia, Krasnodar),
Korol' I.V. (Russia, Krasnodar),
Bizheva T.V. (Russia, Krasnodar) 58

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

- Increasing the medical and social effectiveness of the preferential dental prosthetics program for certain categories of citizens in the Republic of Tatarstan
Shaymieva N.I. (Russia, Kazan),
Khasanov R.Sh. (Russia, Kazan),
Olesova V.N. (Russia, Moscow) 67

PRACTICAL EXPERIENCE

- An algorithm for morphological diagnosis of nodular growths in the thyroid gland (clinical experience)
Zima D.V. (Russia, Simferopol),
Bezrukov O.F. (Russia, Simferopol),
Golubinskaya E.P. (Russia, Simferopol),
Zyablitskaya E.Yu. (Russia, Simferopol),
Makalish T.P. (Russia, Simferopol),
Maximova P.E. (Russia, Simferopol),
Nepritimova E.A. (Russia, Simferopol) 74
- A current view of PFAPA-syndrome (Marshall syndrome) in children (clinical observation)
Lutfullin I.Ya. (Russia, Kazan),
Salugina S.O. (Russia, Moscow),
Daminova M.A. (Russia, Kazan),
Gazizov I.M. (Russia, Kazan) 78

CLINICAL CASE

- New COVID-19 coronavirus infection in a patient with autoimmune polyglandular syndrome (clinical case)
Ivanova L.A. (Russia, Krasnodar),
Korol' I.V. (Russia, Krasnodar),
Kovalenko Ju.S. (Russia, Krasnodar),
Ruzhitskaya L.V. (Russia, Krasnodar),
Skibitskaya M.V. (Russia, Krasnodar),
Petrovykh V.O. (Russia, Krasnodar),
Tanin I.Yu. (Russia, Krasnodar) 86

ANNIVERSARIES

- On the 60th anniversary of Andrey Yuryevich Anisimov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Member of the editorial Board of the Journal «The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» 92

ОЦЕНКА НАЛИЧИЯ УСТАЛОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОЛУЧАВШИХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННУЮ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195447; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(987)296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

ДРЕНТ МАРИЁЛЯЙН, ORCID ID: 0000-0003-1586-0110; MD, PhD, профессор Центра передового опыта по интерстициальным заболеваниям легких отделения пульмонологии больницы Св. Антония, г. Ньивегейн, Koekeoeksaan, 1, 3435 CM; команда фонда по оказанию помощи больным интерстициальными заболеваниями легких, г. Эде; отделение фармакологии и токсикологии факультета здравоохранения, медицины и наук о жизни, Нидерланды, Маастрихт, тел. +3 (188) 320-14-82, e-mail: m.drent@antoniuziekenhuis.nl

ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8855-8177; SPIN-код: 6000-3813; Author ID: 246946; докт. мед. наук, профессор РАЕ; доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; научный сотрудник ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7(917)903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

ВАФИНА АДЕЛЯ РУСТЕМОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2157-9870; eLibrary SPIN-код: 8498-7881; Author ID: 57213618417; аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7 (960) 054-03-64, e-mail: adelyavafina@gmail.com

ШАКИРОВА ГУЛЬНАЗ РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3254-5219; канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(917)884-30-39, e-mail: adeleashakirova@mail.ru

САЛАХОВА ИРИНА НИКОЛАЕВНА, ORCID.org/0000-0001-8539-4413; SPIN-код 3990-0732; Author ID: 1039324; аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(937)283-32-25, e-mail: iboroznova@gmail.com

КУДРЯВЦЕВА ЭЛЬВИРА ЗУФЕРОВНА, зав. пульмонологическим отделением ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16 г. Казани», Россия, 420039, Казань, ул. Гагарина, 121, тел. +7(917)269-68-88, e-mail: elk-a@mail.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, академик РАЕ, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; зам. начальника по науке Клинического госпиталя МСЧ МВД России по РТ; профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74, тел. +7(905)313-01-11, e-mail: namirov@mail.ru

Реферат. Цель исследования – оценить частоту усталости у больных бронхиальной астмой с помощью вопросника FAS (Fatigue Assessment Scale), оценить состояние пациентов с бронхиальной астмой, имеющих усталость. **Материал и методы.** Было обследовано 458 больных бронхиальной астмой, женщин – 312 (68,81%), мужчин – 146 (31,9%) в возрасте от 18 до 87 лет, наблюдавшихся у пульмологов и аллергологов. Медиана возраста составила 60,0. Был проведен сбор анамнеза, заполнены вопросники по контролю над бронхиальной астмой, FAS, физикальное обследование, спирометрия, пульсоксиметрия, из медицинской документации заимствованы лабораторные данные. Создание электронной базы данных пациентов и статистическая обработка были проведены с помощью программы SPSS-18 в среде Windows-10. **Результаты и их обсуждение.** Среди обследованных пациентов тяжелая бронхиальная астма была у 74,5%, а неконтролируемая – у 87,8%. Только 29,7% пациентов в течение последнего года не имели госпитализаций. Снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ниже нормы (80% от должных) было у 63,5% обследованных. Усталость, выявленная с помощью вопросника FAS, встречалась в 4 раза чаще у госпитализированных пациентов, у наблюдавшихся у пульмологов (в 2,5 раза), у лиц с избыточной массой тела, у лиц с неконтролируемой бронхиальной астмой, при тяжелом течении заболевания, у лиц с 3 и более обострениями в году и с хотя бы одной госпитализацией. У них почти в 3 раза чаще было снижение форсированной жизненной емкости легких ниже нормы, и в 2 раза – объем форсированного выдоха за первую секунду. Они чаще получали бронхолитики короткого действия, комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -адреномиметиков, почти в 6 раз чаще – системные глюкокортикостероиды. **Выводы.** Выявление усталости с помощью вопросника FAS у больных бронхиальной астмой является самостоятельным критерием снижения качества жизни, сопряженным со многими клиническими и функциональными признаками заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, усталость, FAS (Fatigue Assessment Scale).

Для ссылки: Оценка наличия усталости и ее влияние на состояние больных бронхиальной астмой, получавших специализированную медицинскую помощь / А.А. Визель, М. Дрент, И.Ю. Визель [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С. 7–14. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).7-14.

ASSESSMENT OF FATIGUE AND ITS IMPACT ON THE WELL-BEING OF BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS WHO WERE TREATED WITH SPECIALIZED MEDICAL CARE

VIZEL ALEXANDER A., ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN-code: 5918-5465; Author ID: 195447; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(987) 296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

DRENT MARJOLEIN, ORCID ID: 0000-0003-1586-011; MD, PhD, professor, ILD Center of Excellence, Department of Pulmonology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, Koekoekslaan, 1, 3435 CM; ILD care foundation team, Ede; Department of Pharmacology and Toxicology, FHML, Netherland, Maastricht, tel. +3 (188) 320-14-82, e-mail: m.drent@antoniuziekenhuis.nl

VIZEL IRINA YU., ORCID ID: 0000-0002-8855-8177; SPIN-code: 6000-3813; Author ID: 246946; D. Med. Sci., professor of Russian Academy of Natural History; associate professor of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; researcher of Central Research Tuberculosis Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7(917)903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

VAFINA ADELIA R., ORCID ID: 0000-0002-2157-9870; eLibrary SPIN-code: 8498-7881; Author ID: 57213618417; postgraduate student of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(960)054-03-64, e-mail: adelyavafina@gmail.com

SHAKIROVA GULNAZ R., ORCID ID: 0000-0003-3254-5219; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(917) 84-30-39, e-mail: adeleashakirova@mail.ru

SALAKHOVA IRINA N., ORCID ID: 0000-0001-8539-4413; SPIN-code 3990-0732; Author ID: 1039324; postgraduate student of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(937)283-32-25, e-mail: iboroznova@gmail.com

KUDRYAVTSEVA ELVIRA Z., the Head of the Department of pulmonology of City Clinical Hospital № 16 of Kazan, Russia, 420039, Kazan, Gagarin str., 121, tel. +7(917)269-68-88, e-mail: elk-a@mail.ru

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci., academician of RAE, professor of the Department of outpatient therapy and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(905)313-01-11, e-mail: namirov@mail.ru

Abstract. Aim. To assess the prevalence of fatigue in bronchial asthma patients by using the FAS (Fatigue Assessment Scale) questionnaire, and to evaluate the status of patients with bronchial asthma who experience fatigue. **Material and methods.** We examined 458 patients with bronchial asthma: 312 (68,81%) female and 146 (31,9%) males, aged 18 to 87 years, who were seen by pulmonologists and allergists. The median age was 60,0. The history was collected, bronchial asthma control questionnaires were filled out, FAS, physical examination, spirometry, and pulse oximetry were performed. Laboratory data were taken from medical records. Electronic patient database creation and statistical processing were performed using SPSS-18 program in Windows-10 medium. **Results and discussion.** Among the patients examined, 74,5% had severe bronchial asthma and 87,8% had uncontrolled bronchial asthma. Only 29,7% of patients have not been hospitalized within the last year. Decrease of forced expiratory volume 1 below the norm (80% of its due) was observed in 63,5% of the examined patients. Fatigue detected by FAS questionnaire was 4 times more frequent in hospitalized patients, in those supervised by pulmonologists (2,5 times), in persons with excessive body weight, in those with uncontrolled bronchial asthma, with a severe disease course, in persons with 3 or more exacerbations per year and with at least one hospital admission. They were almost 3 times more likely to have forced mid- expiratory flow rate decrease below the norm, and 2 times more likely to have a lower forced expiratory volume 1. They were more frequently treated with short-acting bronchodilators, inhaled glucocorticosteroids/LABAs, and almost 6 times more frequently with systemic glucocorticosteroids. **Conclusion.** Detection of fatigue by the FAS questionnaire in patients with AD is an independent criterion of decreased quality of life, associated with many clinical and functional characteristics of the disease.

Key words: bronchial asthma, fatigue, FAS (Fatigue Assessment Scale).

For reference: Vizel AA, Drent M, Vizel IYu, Vafina AR, Shakirova GR, Salakhova IN, Kudryavtseva EZ, Amirov NB. Assessment of fatigue and its impact on the well-being of bronchial asthma patients who were treated with specialized medical care. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).7-14.

Введение. По оценкам Всемирной организации здравоохранения бронхиальной астмой (БА) страдают 235 млн человек (<https://www.who.int/respiratory/asthma/scope/ru/>). В Республике Татарстан отмечается рост заболеваемости БА [1]. По данным семи центров Северной Европы, распространенность БА за последние 20 лет увеличилась с 4,5 до 8,3% [2]. В США социально-экономические различия в состоянии здоровья легких сохраняются и потенциально ухудшаются за последние 6 десятилетий [3]. БА является заболеванием, существенно нарушающим качество жизни пациентов, и одним из проявлений является чувство усталости [4]. Оценка усталости проводится с помощью различ-

ных вопросников [4,5], одним из которых является вопросник FAS (Fatigue Assessment Scale), разработанный Фондом лечения интерстициальных заболеваний легких, www.ildcare.nl [6], валидизированный экспертами Российского респираторного общества, для членов которого было получено письменное разрешение разработчиков. Ранее использование FAS при бронхиальной астме нам в литературе не встречалось.

Цель работы – оценка состояния больных БА, находившихся под наблюдением пульмонологов и аллергологов, с положительным и отрицательным результатом проведения опроса на наличие усталости.

Материал и методы. Было обследовано 458 больных БА, женщин – 312 (68,81%), мужчин – 146 (31,9%) в возрасте от 18 до 87 лет, наблюдавшихся у пульмонологов и аллергологов г. Казани. Медиана возраста составила 60,0. У 62 пациентов на момент обследования диагноз БА был установлен впервые, в связи с этим данные пациенты не получали никакой терапии по БА, среди которых было 17 мужчин и 45 женщин, средний возраст составил (54,13±2,45) года (от 18 до 86 лет). У остальных 396 больных БА был установленным диагнозом, каждый получал медикаментозную терапию [267 женщин и 129 мужчин в возрасте от 20 до 87 лет (58,90±0,68) года]. 277 больных на момент исследования находились в стационарах, 181 больной – в амбулаторных условиях (поликлиника, аллергологический центр). 411 больных наблюдались у пульмонологов, 47 больных – у аллергологов.

Критерии включения больных в исследование: подтвержденный или установленный диагноз БА различной степени тяжести в период наблюдения у пульмонолога или аллерголога; возраст 18 лет и старше; согласие на участие в исследовании с оформлением информированного согласия.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет; беременность и период лактации; наличие сопутствующих заболеваний, приведших к развитию тяжелой органной или системной недостаточности; наличие злокачественных новообразований; наличие второго респираторного диагноза (ХОБЛ). Исследование было открытым, наблюдательным, сравнительным, неинтервенционным, в условиях реальной клинической практики, было одобрено этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

У всех больных был собран анамнез, выполнено физикальное обследование, проведен расчет индекса массы тела (ИМТ), измерено насыщение крови кислородом, проведена спирометрия форсированного выдоха с записью петли поток-объем в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества [7] на аппарате Spirobank (MIR, Италия). Оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) в литрах и в процентах от должных величин, индекс Тиффно ОФВ₁/ФЖЕЛ% до и после применения бронхолитика короткого действия. Фиксация данных и их обработка проводились с помощью русифицированной программы WinspiroPro, которая поставлялась вместе с прибором компании MIR (Италия) Spirobank-II. Данные общего клинического анализа крови были заимствованы из медицинской документации пациентов. Все пациенты ответили на вопросы FAS (Fatigue Assesment Scale), разработанный Фондом лечения интерстициальных заболеваний легких, www.ildcare.nl [8]. Наличие и отсутствие признака общей усталости на основании значения общего балла FAS не менее 22 стало основой для сравнения подгрупп.

Статистическая обработка. Электронная база данных пациентов была создана с помощью прикладной статистической программы SPSS-18 в

среде Windows-10. Работа с программой проводилась в соответствии с руководством А. Наследова [9] и одной из ключевых монографий по клинической эпидемиологии [10]. В соответствии с требованиями был проведен расчет минимально необходимого количества наблюдений для репрезентативности результатов исследования – для исследования повышенной точности и уровня фактора альфа ($p < 0,05$) необходимо 400 наблюдений [11], в работу было включено 458 случаев БА. Для оценки нормальности распределения значений применяли статистику Z Колмогорова – Смирнова и графическое сравнение нормального распределения с фактическим. При оценке непараметрических величин рассчитывали критерий χ^2 для таблиц 2×2 (критерий согласия Пирсона). Минимально значимой величиной принималось значение χ^2 3,84 (при степени свободы d.f.=1; $p < 0,05$). Подготовка графиков и рисунков была выполнена посредством программ SPSS-18 и Excel 2018 пакета Microsoft Office 2018.

Результаты и их обсуждение. У 48 (10,5%) больных БА была легкой степени тяжести, у 69 (15,1%) – средней степени тяжести, у 341 (74,5%) – тяжелая степень; соответственно женщины имели степени тяжести – 11,6, 11,6 и 76,7%, мужчины – 9,9, 16,7 и 73,4%; сопряженности тяжести течения с полом пациентов не было ($\chi^2=2,089$; d.f.=2; $p > 0,1$). У 32 (7%) пациентов БА была контролируемая, у 24 (5,2%) – частично контролируемая и у 402 (87,8%) – неконтролируемая в соответствии с критериями GINA-2021 [12].

Медиана числа обострений в течение последнего года составила 2 обострения в год (от 0 до 20), медиана числа госпитализаций составила 1 (от 0 до 7). У 81 (17,7%) пациента не было ни одного обострения в течение года, у 71 (15,5%) было одно в течение года, у 66,8% больных было 2 и более обострений в течение последнего года. У 136 (29,7%) больных госпитализаций в течение последнего года не было. Сопутствующие заболевания, частота их проявлений у пациентов представлены в *табл. 1*.

Таблица 1
Сопутствующие заболевания у больных БА, включенных в исследование (n=458)

Table 1
Comorbidities in BA patients enrolled in the study (n=458)

Параметры	Количество больных, n	%
Нет сопутствующих заболеваний	110	24
Гипертоническая болезнь	263	57,4
Ринит	154	33,6
Сердечная недостаточность	132	28,8
ИБС	100	21,8
ГЭРБ	87	19
Сахарный диабет		
I типа	5	1,1
II типа	43	9,4
Хроническая почечная болезнь	34	7,4
Аденома предстательной железы	15	3,3
Другие заболевания	106	23,1

Частота жалоб, которые предъявляли больные БА, с их детализацией, представлена в *табл. 2*.

Таблица 2

Жалобы, которые предъявляли больные бронхиальной астмой (n=458).

Table 2

Frequency of complaints reported by patients with BA (n=458)

Параметры	Количество больных, n	%
Кашель	350	76,4
Наличие мокроты	252	55,0
Гнойная мокрота	135	29,5
Характер сна:		
хороший	207	45,2
плохой	251	54,8
Ночные пробуждения:		
ни одного за ночь	5	1,1
1 и более	444	96,9
не спит в течение ночи	9	2,0
Использование бронхолитиков короткого действия при ночных пробуждениях	216	47,2
Уход ко сну:		
хорошее	165	36,0
иногда плохое	219	47,8
плохое	74	16,2
Преждевременное пробуждение	309	67,5
Основная жалоба:		
отсутствует	28	6,1
кашель	36	7,9
одышка	359	78,4
нарушение сна	3	0,7
боль в грудной клетке	9	2,0
все перечисленное	23	5,0
Нарушение дневной активности:		
не нарушена	99	21,6
медленнее передвигается	107	23,4
снижена работоспособность	67	14,6
отказ от активности	89	19,4
все перечисленное	96	21,0
Влияние утренних симптомов на дневное состояние:		
немного	134	29,3
умеренно	111	24,2
сильно	106	23,1
нет	107	23,4

Среди результатов функциональных исследований ФЖЕЛ и ОФВ₁ имели нормальное распределение вариационного ряда ($Z_{K-S}=1,31$; $p=0,07$ и $Z_{K-S}=0,803$; $p=0,538$ соответственно) и составляли (82,93±25,18)% и (68,78±25,5)%. Снижение ОФВ₁ ниже нормы (80%д) было у 63,5% обследованных (*рис. 1*). Медиана ОФВ₁/ФЖЕЛ была 67,88%, СОС₂₅₋₇₅ – 41,0%, для сатурации – 97% (при вариации от 80 до 99%). Проба с бронхолитиком была положительной у 51,5% пациентов.

Артериальное давление и частота сердечных сокращений (ЧСС) больных БА также не имели нормального распределения значений. Систolicеское давление имело медиану в 133 мм рт.ст. (от 90 до 210 мм рт.ст.), диastolicеское – 80 (60–120) мм рт.ст., а частота сердечных сокращений – 79 (56–130) в 1 мин.

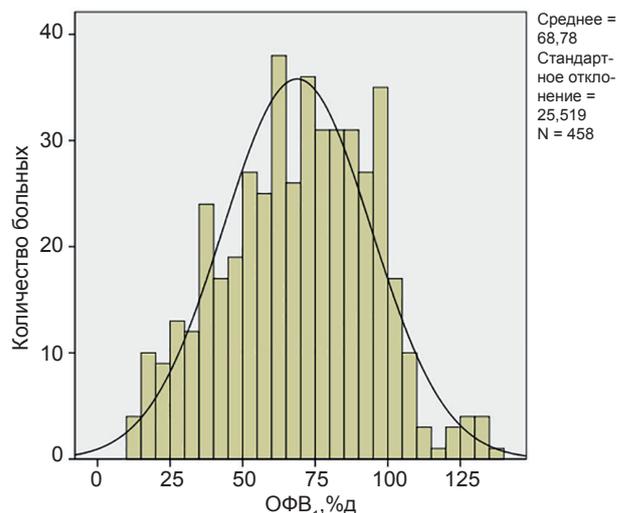


Рис. 1. Распределение значений ОФВ₁, % от должных ($Z_{K-S} = 0,538$; $p=0,509$)

Fig. 1. Distribution of the FEV₁ of the proper values ($Z_{K-S}=0,538$; $p=0,509$)

Медиана лейкоцитов периферической крови составляла 7,4 Гига/л (от 2,1 до 35,9); СОЭ – 12 (2–61) мм/ч; гемоглобин – 130 (76–186) г/л; тромбоциты – 266,5 (123–559) Гига/л (270,43±72,25); $Z_{K-S}=0,906$; $p=0,358$. Медиана эозинофилов была 2 (от 1 до 19%), или 190 (от 35 до 1620) клеток в 1 мкл. Доля больных с 300 и более эозинофилов в 1 мкл составила 32,9%, а более 150 в 1 мкл – 58,7%.

Анализ лечения, которое пациенты получали на амбулаторном этапе, показал, что 62 их них лечение не было назначено как впервые выявленным. Остальные же получали различные комбинации терапии, представленные в *табл. 3*. Бронхолитики короткого действия (БКД) получали 69,7% больных; комбинации ингаляционных стероидов (ИГКС) с длительно действующим β_2 -адреномиметиком (ДДБА) – 68,8%; длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) – 5,9%; системные глюкокортикостероиды (СГКС) – 4,3%; муколитические препараты – 9,8%, антибиотики – 1,1%.

При госпитализации 33,2% пациентов имели новые назначения, направленные на улучшение контроля над БА. В итоге, на амбулаторном этапе и в стационаре только 12,7% не получали ингаляционной терапии, а остальные применяли различные препараты, средства доставки которых представлены в *табл. 4*. Частота обучения и последующего контроля за техникой ингаляций представлены на *рис. 2*. Приверженность больных к назначениям составила 52,6%. При активном опросе пациентов 57% больных отметили, что наиболее эффективными считают комбинации ИГКС/ДДБА, и только 10,5% – бронхолитики короткого действия. Предпочтения средств доставки разделились почти поровну: ДПИ предпочли 36,7%, ДАИ – 34,1%, небулайзеры – 7,6%, остальные не определились с предпочтениями.

Была проведена оценка частоты признака «усталость» согласно Международному валидизированному вопроснику FAS. Применялась основная шкала оценки вопросника с градацией «есть усталость»

Таблица 3
Комбинации типов лечения больных БА (n=458)

Table 3
Combinations of treatment types in BA patients (n=458)

Тип лечения	Частота	%
Нет	62	13,5
Только БКД	51	11,1
БКД+муколитик	4	0,9
БКД+ИГКС	16	3,5
БКД+ИГКС+ДДБА	161	35,2
БКД+ИГКС+ДДБА+муколитик	29	6,3
БКД+ИГКС+ДДБА+СГКС	18	3,9
БКД+ИГКС+ДДБА+СГКС+муколитик	5	1,1
БКД+ИГКС+ДДБА+ДДАХ+муколитик	4	0,9
БКД+ДДАХ+муколитик	1	0,2
ИГКС+ДДБА	82	17,9
ИГКС+ДДБА+ДДАХ	2	0,4
ИГКС+ДДБА+муколитик	1	0,2
ИГКС+ДДБА+СГКС	9	2,0
Только ИГКС	7	1,5
БКД+ИГКС+ДДБА+ДДАХ+СГКС	1	0,2
БКД+ИГКС+ДДБА+ДДАХ	4	0,9
БКД+СГКС	1	0,2
Итого	458	100,0

Таблица 4
Частота применения различных средств доставки аэрозолей и их сочетаний больными БА (n=458)

Table 4
Frequency of use of different aerosol delivery devices and their combinations by BA patients (n=458)

Устройства	Частота	%
Нет	58	12,7
ДАИ*	115	25,1
ДПИ**	109	23,8
ДАИ+ДПИ	157	34,3
Небулайзер	3	,7
Небулайзер+ДАИ	12	2,6
Небулайзер+ДПИ	1	,2
Небулайзер+ДАИ+ДПИ	3	,7
Итого	458	100,0

Примечание. *ДАИ – дозирующий аэрозольный ингалятор, **ДПИ – дозирующий порошковый ингалятор.

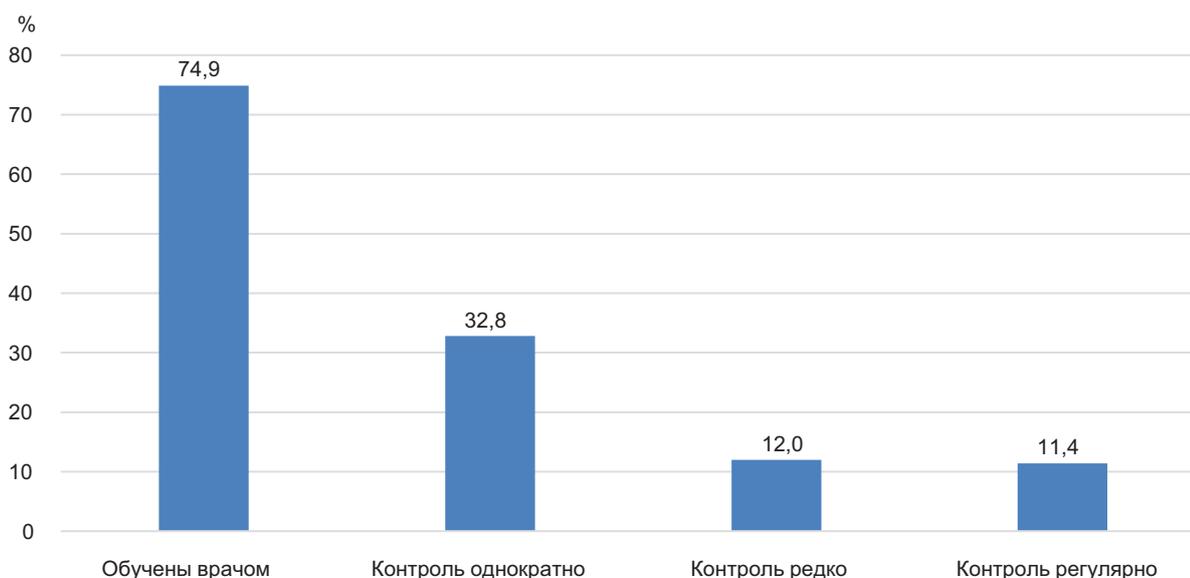


Рис. 2. Частота обучения и последующего контроля за техникой ингаляций
Fig. 2. Frequency of training and follow-up of inhalation technique

или «нет». Наличие усталости было установлено у 381 (83,2%) пациента. Результаты анализа сопряженности усталости с различными факторами представлены в табл. 5.

Мужчины и женщины с равной частотой имели этот признак, однако возраст имел сильное влияние на усталость, с наибольшей частотой в пожилом и старческом возрасте.

Усталость встречалась в 4 раза чаще у госпитализированных пациентов, у наблюдавшихся у пульмонологов (в 2,5 раза), у лиц с избыточной массой тела, у лиц с неконтролируемой БА, при тяжелом течении заболевания, у лиц с тремя и более обострениями в году и с хотя бы одной госпитализацией. При подтвержденной вопрос-

ником усталости почти в 3 раза чаще было снижение ФЖЕЛ ниже нормы, и в 2 раза – ОФВ₁. У них значимо чаще была жалоба на кашель и в 2 раза чаще они пользовались бронхолитиками в ночное время.

Пациенты с признаками усталости значимо чаще получали БКД, ИГКС/ДДБА, и почти 6 раз чаще – системные глюкокортикостероиды. При этом приверженность к врачебным назначениям различий не имела. Эти подгруппы больных БА не различались по частоте эозинофилии, по оценке эффективности применявшихся препаратов, по частоте обучения врачами технике ингаляций и последующему контролю, по предпочтениям кратности ингаляций, за исключением того факта, что пациенты без усталости

Параметры больных БА с не выявленным ($n_1=77$) и выявленным ($n_2=381$) признаком общей усталости по вопроснику FAS

Table 5

Parameters of BA patients with undetected ($n_1=77$) and detected ($n_2=381$) signs of general fatigue according to the FAS questionnaire

Параметр	Нет усталости	Есть усталость	Статистика
Поликлиника, n (%)	69 (89,6)	208 (54,6)	$\chi^2=32,861$; d.f.=1;
Стационар, n (%)	8 (10,4)	173 (45,4)	$p=0,0001$
Пульмонология, n (%)	60 (14,6)	17 (36,2)	$\chi^2=14,033$; d.f.=1;
Аллергология, n (%)	351 (85,4)	30 (63,8)	$p=0,0001$
Мужчины, n (%)	28 (36,4)	118 (31,0)	$\chi^2=0,858$; d.f.=1;
Женщины, n (%)	49 (63,6)	263 (69,0)	$p=0,354$
Возраст, годы:			
18–44 (молодой), n (%)	34 (44,1)	31 (8,1)	$\chi^2=88,209$; d.f.=3;
45–59 (средний), n (%)	33 (42,9)	122 (32,0)	$p=0,0001$
60–74 (пожилой), n (%)	9 (11,7)	169 (44,4)	
75–90 (старческий), n (%)	1 (1,3)	59 (15,5)	
ИМТ, $кг/м^2$:			
недостаток, n (%)	2 (2,6)	13 (3,4)	$\chi^2=9,446$; d.f.=2;
нормальный, n (%)	30 (39,0)	85 (22,3)	$p=0,009$
избыточный, n (%)	45 (58,4)	283 (74,3)	
Контролируемая, n (%)	17 (22,1)	15 (3,9)	$\chi^2=36,573$; d.f.=2;
Частично контролируемая, n (%)	7 (9,1)	17 (4,5)	$p=0,0001$
Неконтролируемая, n (%)	53 (68,8)	349 (91,6)	
Легкая, n (%)	16 (20,8)	32 (8,4)	$\chi^2=19,969$; d.f.=2;
Средней тяжести, n (%)	19 (24,7)	50 (13,1)	$p=0,0001$
Тяжелая, n (%)	42 (54,5)	299 (78,5)	
Обострений за 1 год:			
не было, n (%)	18 (23,4)	63 (16,5)	$\chi^2=16,166$; d.f.=3;
1–2, n (%)	40 (51,9)	131 (34,4)	$p=0,001$
3–5, n (%)	15 (19,5)	125 (32,8)	
более 5, n (%)	4 (5,2)	62 (16,3)	
Госпитализации за 1 год:			
не было, n (%)	48 (62,3)	88 (23,1)	$\chi^2=47,245$; d.f.=1;
были, n (%)	29 (37,7)	293 (76,9)	$p=0,0001$
ФЖЕЛ $\geq 80\%$ д, n (%)	63 (81,8)	208 (54,6)	$\chi^2=19,652$; d.f.=1;
ФЖЕЛ $< 80\%$ д, n (%)	14 (18,2)	173 (45,4)	$p=0,0001$
ОФВ $_1 \geq 80\%$ д, n (%)	45 (58,4)	122 (32,0)	$\chi^2=19,300$; d.f.=1;
ОФВ $_1 < 80\%$ д, n (%)	32 (41,6)	259 (68,0)	$p=0,0001$
Кашля нет, n (%)	27 (35,1)	81 (21,3)	$\chi^2=6,774$; d.f.=1;
Кашель есть, n (%)	50 (64,9)	300 (78,7)	$p=0,009$
Ингаляции ночью:			
не требовалось, n (%)	58 (75,3)	184 (48,3)	$\chi^2=18,781$; d.f.=1;
требовалось, n (%)	19 (24,7)	197 (51,7)	$p=0,0001$
Не обучен, n (%)	23 (29,9)	92 (24,1)	$\chi^2=1,116$; d.f.=1;
Обучен, n (%)	54 (70,1)	289 (75,9)	$p=0,291$
По потребности:			
нет, n (%)	44 (69,8)	283 (81,6)	$\chi^2=4,532$; d.f.=1;
да, n (%)	19 (30,2)	64 (18,4)	$p=0,033$
БКД не получали, n (%)	33 (42,9)	106 (27,8)	$\chi^2=6,850$; d.f.=1;
БКД получали, n (%)	44 (57,1)	275 (72,2)	$p=0,009$
ИГКС/ДДБА нет, n (%)	39 (50,6)	104 (27,3)	$\chi^2=16,267$; d.f.=1;
ИГКС/ДДБА да, n (%)	38 (49,4)	277 (72,7)	$p=0,001$
СГКС не получали, n (%)	72 (93,5)	292 (76,6)	$\chi^2=11,171$; d.f.=1;
СГКС получали, n (%)	5 (6,5)	89 (23,4)	$p=0,001$
Не привержены, n (%)	32 (41,6)	185 (48,6)	$\chi^2=1,258$; d.f.=1;
Привержены назначениям, n (%)	45 (58,4)	196 (51,4)	$p=0,262$

сти чаще предпочитали применять препараты по потребности.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование в условиях реальной клинической практики позволило сделать определенный вывод, позволяющий охарактеризовать пациентов в целом и сопоставить их по наличию и отсутствию усталости как одного из факторов снижения качест-

ва жизни (КЖ) при БА. Ранее было показано, что КЖ у пациентов с БА – важный и динамичный показатель, отражающий эффективность длительно проводимой базисной терапии [13]. В то же время голландские авторы отмечали, что современные руководства редко упоминают симптомы, связанные с утомляемостью, несмотря на то что пациенты с астмой часто жалуются на усталость, недостаток

энергии и дневную сонливость. В ретроспективном поперечном исследовании 733 амбулаторных пациентов на основании вопросника CIS-Fatigue сильная утомляемость (CIS-Fatigue ≥ 36 баллов) выявлялась у 62,6% пациентов. Авторы рассматривали этот признак как важную независимую детерминанту качества жизни при БА [4]. Тот же вопросник использовали и турецкие коллеги, которые на основании обследования 168 пациентов выявили, что почти 64,8% имели контролируемую астму, 35,2% – неконтролируемую астму. Утомляемость была у 62,6% пациентов и ассоциировалась с качеством жизни, связанным с астмой, контролем над астмой, одышкой, депрессией и тревогой. Авторы отметили важность изучения этого признака [14]. Отечественные исследователи отмечали, что КЖ, связанное со здоровьем, измеренное по другим вопросникам, было связано еще и с приверженностью к лечению [13]. Вопросник по оценке усталости FAS [7], применявшийся в исследованиях саркоидоза [15], был впервые применен нами при этой нозологии. Усталость была подтверждена в 83,2% случаев. Тот факт, что усталость значимо чаще была в пожилом и старческом возрасте, согласуется с зарубежными исследованиями, авторы которых отмечали неблагоприятное течение БА у лиц пожилого возраста. Симптомы астмы у них отличались от симптомов у более молодых людей и часто включали усталость [16]. Применение разных инструментов оценки усталости не всегда было успешным. Так, канадские исследователи показали, что версия Визуальной аналоговой шкалы усталости Пайпера не подходит для оценки состояния больных ХОБЛ и БА [17]. В нашей работе вопросник FAS был информативен, поскольку выявил различия у больных БА с усталостью и без нее по многим показателям. Имевшие усталость пациенты чаще получали все виды медикаментозной терапии. При этом эозинофилия и ее выраженность, а также приверженность врачевным назначениям никак не влияли на частоту возникновения усталости. Параметр «усталость», согласно применению вопросника FAS, оказался самостоятельным и значимым признаком при БА.

Выводы. Проведенное исследование показало, что выявление усталости с помощью вопросника FAS у больных БА является самостоятельным критерием снижения качества жизни, сопряженным со многими клиническими и функциональными признаками 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, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания органов дыхания в Республике Татарстан: многолетний эпидемиологический анализ / А.Ю. Вафин, А.А. Визель, В.Г. Шерпутовский [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 1. – С.24–31.
2. Change in the prevalence asthma, rhinitis and respiratory symptom over a 20 year period: associations to year of birth, life style and sleep related symptoms / C. Janson, A. Johannessen, K. Franklin [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P.152. – DOI: 10.1186/s12890-018-0690-9.
3. Socioeconomic inequality in respiratory health in the US from 1959 to 2018 / A.W. Gaffney, D.U. Himmelstein, D.C. Christiani, S. Woolhandler // JAMA Intern. Med. – 2021. – May 28. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2441. Epub ahead of print.
4. Fatigue is highly prevalent in patients with asthma and contributes to the burden of disease / M. Van Herck, M.A. Spruit, C. Burtin [et al.] // J. Clin. Med. – 2018. – Vol. 7, № 12. – P.471. – DOI: 10.3390/jcm7120471.
5. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in severe asthma: a retrospective data analysis / E. Zampogna, R. Centis, S. Negri [et al.] // J. Asthma. – 2020. – Vol. 57, № 12. – P.1365–1371. – DOI: 10.1080/02770903.2019.1646271.
6. Minimal (clinically) important differences for the Fatigue Assessment Scale in sarcoidosis / W.P.E. Kleijn, J. De Vries, P.A.H.M. Wijnen, M. Drent // Respir. Med. – 2011. – Vol. 105. – P.1388–1395. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700440>
7. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чикина [и др.]. – Москва: Российское респираторное общество, 2013. – 21 с.
8. *Michielsen, H.J.* Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale / H.J. Michielsen, J. De Vries, G.L. Van Heck // J. Psychosom. Res. – 2003. – Vol. 54, № 4. – P.345–352. – DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00392-6. PMID: 12670612.
9. *Наследов, А.Д.* SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных / А.Д. Наследов. – Санкт-Петербург: Питер, 2011. – 416 с.
10. *Флетчер, Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Варнер; пер. с англ. – Москва: Медиа Сфера, 1998. – 353 с.
11. *Наркевич, А.Н.* Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 6. – С.10. – DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10.
12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org
13. *Перельман, Н.Л.* Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой / Н.Л. Перельман, В.П. Колосов // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 6. – С.708–714. – DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714.
14. *Günaydin, F.E.* Fatigue: A forgotten symptom of asthma / F.E. Günaydin, D. Ediger, M. Erbay // Clin. Respir. J. – 2021. – Mar 29. – DOI: 10.1111/crj.13356. Epub ahead of print. PMID: 33783133.
15. *Drent, M.* Sarcoidosis-associated fatigue / M. Drent, E.E. Lower, J. De Vries // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40, № 1. – P.255–263. – DOI: 10.1183/09031936.00002512.

16. Baptist, A.P. Asthma over the age of 65: All's well that ends well / A.P. Baptist, P.J. Busse // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2018. – Vol. 6, № 3. – P.764–773. – DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.007.
17. Small, S.P. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma / S.P. Small, M. Lamb // Int. J. Nurs. Stud. – 2000. – Vol. 37, № 2. – P.127–133. – DOI: 10.1016/s0020-7489(99)00066-8.
7. Chuchalin AG, Ajsanov ZR, Chikina SJu, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po ispol'zovaniju metoda spirometrii [Federal clinical guidelines for the use of the spirometry method]. Moskva: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo [Moscow: Russian Respiratory Society]. 2013; 21 p.
8. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. J Psychosom. Res. 2003; 54(4): 345-352. DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00392-6.

REFERENCES

1. Vafin AYu, Vizel AA, Sherputovsky VG, Lysenko GV, Kolgin RA, Vizel IYu, Shaymuratov RI, Amirov NB. Zabolevanija organov dyhanija v Respublike Tatarstan: mnogoletnij jepidemiologicheskij analiz [Respiratory diseases in tatarstan: perennial epidemiological analysis]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016; 9 (1): 24–31.
2. Janson C, Johannessen A, Franklin K, Svanes C, Schiöler L, Malinovschi A, Gislason T, Benediktsdottir B, Schlünssen V, Jögi R, Jarvis D, Lindberg E. Change in the prevalence asthma, rhinitis and respiratory symptom over a 20 year period: associations to year of birth, life style and sleep related symptoms. BMC Pulm Med. 2018; 18(1):152. DOI: 10.1186/s12890-018-0690-9.
3. Gaffney AW, Himmelstein DU, Christiani DC, Woolhandler S. Socioeconomic inequality in respiratory health in the US from 1959 to 2018. JAMA Intern Med. 2021. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2441.
4. Van Herck M, Spruit MA, Burtin C, Djamin R, Antons J, Goërtz YMJ, Ebadi Z, Janssen DJA, Vercoulen JH, Peters JB, Thong MSY, Otter J, Coors A, Sprangers MAG, Muris JWM, Wouters EFM, van 't Hul AJ. Fatigue is highly prevalent in patients with asthma and contributes to the burden of disease. J Clin Med. 2018; 7(12): 471. DOI: 10.3390/jcm7120471.
5. Zampogna E, Centis R, Negri S, Fiore E, Cherubino F, Pignatti P, Heffler E, Canonica GW, Sotgiu G, Saderi L, Migliori GB, Spanevello A, Visca D. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in severe asthma: a retrospective data analysis. J Asthma. 2020; 57(12): 1365-1371. DOI: 10.1080/02770903.2019.1646271.
6. Kleijn WPE, De Vries J, Wijnen PAHM., Drent M. Minimal (clinically) important differences for the Fatigue Assessment Scale in sarcoidosis. Respir Med. 2011; 105: 1388-1395.
9. Nasledov AD. SPSS 19: professional'nyj statisticheskij analiz dannyh [SPSS 19: Professional Statistical Data Analysis.]. SPb: Piter [SPb: Peter]. 2011; 416 p.
10. Fletcher R, Fletcher S, Vagner Je. Klinicheskaja jepidemiologija: Osnovy dokazatel'noj mediciny. Moskva: Media Sfera. 1998; 353 p.
11. Narkevich AN, Vinogradov KA. Metody opredelenija minimal'no neobhodimogo obzema vyborki v medicinskih issledovanijah [Methods for determining the minimum required sample size in medical research]. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [Social aspects of population health]. 2019; 65(6): 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10.
12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org
13. Perel'man NL, Kolosov VP. mnogoletnjaja dinamika kachestva zhizni, svjazannogo so zdorov'em, u bol'nyh bronhial'noj astmoj [Long-term dynamics of health-related quality of life in patients with bronchial asthma]. Pul'monologija [Pulmonology]. 2018; 28 (6): 708–714. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714
14. Günaydin FE, Ediger D, Erbay M. Fatigue: A forgotten symptom of asthma. Clin Respir J. 2021. doi: 10.1111/crj.13356.
15. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. Eur Respir J. 2012; 40 (1): 255-263. DOI: 10.1183/09031936.00002512.
16. Baptist AP, Busse PJ. Asthma over the age of 65: All's well that ends well. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6 (3): 764-773. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.007.
17. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. Int J Nurs Stud. 2000; 37 (2): 127-133. DOI: 10.1016/s0020-7489(99)00066-8.

КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС И БРЕМЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТОВ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММ ПО КОНТРОЛЮ МАССЫ ТЕЛА

ПРАСКУРНИЧИЙ ЕВГЕНИЙ АРКАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9523-5966; докт. мед. наук, профессор кафедры авиационной и космической медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, тел. 8-916-524-84-81, e-mail: praskurnichey@mail.ru

МОРОЗОВА ОЛЬГА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-0366-4764; аспирант кафедры терапии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, Россия, 123098, Москва, ул. Живописная, 46, тел. 8-963-770-60-39; e-mail: dr.morozova@bk.ru

Реферат. Введение. Коррекция модифицируемых факторов риска является наиболее перспективным направлением современных научных исследований в области фибрилляции предсердий. **Цель исследования** – оценить влияние первичного ожирения и реализации программ по снижению массы тела на бремя фибрилляции предсердий. **Материал и методы.** В исследование приняли участие 162 пациента с пароксизмальной либо персистирующей фибрилляцией предсердий. Дизайн исследования: проспективное когортное исследование. Пациенты были разделены на две группы, исходя из массы тела на момент включения в исследования: пациенты с нормальным индексом массы тела и пациенты с ожирением 1–3-й степени. Контрольные осмотры врачом проводились не реже 1 раза в 2 мес на протяжении не менее 36 мес. На основании клинической картины заболевания и данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы в течение 7 дней, которое проводилось при предъявлении жалоб пациентов, либо планомерно каждые 6 мес, регистрировалось изменение формы заболевания. **Результаты и их обсуждение.** На протяжении исследования в группах пациентов наблюдалась различная динамика массы тела. Регресс фибрилляции предсердий от персистирующей формы к пароксизмальной, а также спонтанное восстановление синусового ритма на фоне модификации других факторов риска зарегистрированы во всех группах, кроме группы пациентов с ожирением и увеличением массы тела на 3% и более на протяжении исследования, и достоверно чаще встречались среди пациентов, сохранивших исходно нормальный вес или снизивших его при ожирении на 3% и более к концу исследования. Кроме того, продемонстрированы большая потребность и кратность интервенционного лечения в группе пациентов с ожирением, увеличивших массу тела на 3% и более по сравнению с группой пациентов с ожирением, снизившими массу тела на 3% и более на протяжении исследования [($p=0,0079^*$) и ($p=0,0374^*$) соответственно]. **Выводы.** Проведенное исследование демонстрирует влияние первичного ожирения и динамики массы тела на бремя фибрилляции предсердий. Ожирение непосредственно ассоциируется с более высоким процентом сохранения аритмии в виде ее персистирующей формы, несмотря на коррекцию других значимых факторов риска. Снижение массы тела у пациентов с ожирением не только позволяет замедлить естественное прогрессирование фибрилляции предсердий и уменьшить выраженность ее симптомов, но и является значимым предиктором регрессии заболевания как по форме аритмии (трансформации персистирующей формы фибрилляции предсердий в пароксизмальную), так и по спонтанному восстановлению синусового ритма. Снижение массы тела на 3% и более у пациентов с ожирением приводит к повышению эффективности и результативности интервенционного лечения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, бремя фибрилляции предсердий, восстановление синусового ритма, ожирение, контроль массы тела, интервенционное лечение.

Для ссылки: Праскурничий, Е.А. Клинический статус и бремя фибрилляции предсердий у лиц с ожирением: оценка эффектов реализации программ по контролю массы тела / Е.А. Праскурничий, О.И. Морозова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С. 15–26. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).15-26.

CLINICAL STATUS AND BURDEN OF ATRIAL FIBRILLATION IN OBESE INDIVIDUALS: ASSESSING THE EFFECTS OF BODY WEIGHT CONTROL PROGRAMS

PRASKURNICHY EVGENY A., ORCID ID: 0000-0002-9523-5966; D. Med. Sci., professor of the Department of aviation and space medicine of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Moscow, 123995, Barrikadnaya str., 2/1, tel. 8-916-524-84-81, e-mail: praskurnichey@mail.ru

MOROZOVA OLGA I., ORCID ID: 0000-0002-0366-4764; postgraduate student of the Department of internal medicine of State Research Center Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Russia, 123098, Moscow, Zhivopisnaya str., 46, tel. 8-963-770-60-39, e-mail: dr.morozova@bk.ru

Abstract. Background. Correction of modifiable risk factors is the most promising direction of modern scientific research in the field of atrial fibrillation. **Aim.** To assess the impact of primary obesity and the implementation of weight loss programs on the burden of atrial fibrillation. **Material and methods.** The study involved 162 patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. Study design: prospective cohort study. Patients were divided into two groups based on body weight at the moment of study inclusion: patients with normal body mass index and patients with 1–3-degree obesity. Control medical examinations were performed at least once every 2 months for at least 36 months. Based on the clinical picture of the disease and data of Holter electrocardiogram monitoring for 7 days, which was performed when

the patients presented complaints, or routinely every 6 months, changes in the form of the disease were registered.

Results and discussion. Throughout the study, different dynamics of body weight were observed in the patient groups. Regression of atrial fibrillation from persistent to paroxysmal form, as well as spontaneous recovery of sinus rhythm against the background of modification of other risk factors were registered in all groups, except for the group of patients with obesity and body weight increase by 3% or more during the study, and were significantly more common among patients who kept initial normal weight or reduced it with obesity by 3% or more by the end of the study. In addition, greater need and frequency of interventional treatment was demonstrated in the group of obese patients who increased their body weight by 3% or more compared with the group of obese patients who decreased their body weight by 3% or more throughout the study [($p=0,0079^*$) and ($p=0,0374^*$), respectively].

Conclusion. The present study demonstrates the effect of primary obesity and body weight dynamics on the burden of atrial fibrillation. Obesity is directly associated with a higher percentage of persistent atrial fibrillation despite correction of other significant risk factors. Body weight reduction in obese patients not only slows down the natural progression of atrial fibrillation and reduces the severity of its symptoms, but is also a significant predictor of the regression of the disease in terms of both the form of arrhythmia (transformation of persistent atrial fibrillation into paroxysmal) and the spontaneous recovery of sinus rhythm. Reduction of body weight by 3% or more in obese patients leads to increased efficiency and efficacy of interventional treatment.

Key words: atrial fibrillation, the burden of atrial fibrillation, sinus rhythm recovery, obesity, body weight control, interventional treatment.

For reference: Praskurnichy EA, Morozova OI. Clinical status and burden of atrial fibrillation in obese patients: assessing the effects of body weight control programs. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 15-26.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).15-26.

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма нарушения сердечного ритма и проводимости, создающая существенные проблемы пациентам, практикующим врачам и системе здравоохранения в целом во всем мире. Неуклонный рост числа больных с ФП связан с совершенствованием мер диагностики, выявлением скрытых форм аритмии, тенденцией к увеличению общей продолжительности жизни и накоплением в популяции ассоциированных состояний. Значительные усилия и ресурсы направлены на изучение механизмов, лежащих в основе ФП, естественного течения и эффективного лечения аритмии. Несмотря на значительные успехи в области медикаментозного и хирургического лечения ФП последних лет, лечащий врач зачастую сталкивается с трудностями построения персонализированной стратегии ведения пациента, что усложняется вариативностью течения и неуклонным прогрессированием заболевания у большинства больных [1, 2].

Естественное прогрессирование заболевания, в основе которого лежит динамическое ремоделирование миокарда, ухудшает качество жизни пациентов и повышает риск развития фатальных кардиоваскулярных осложнений. Клиническая форма ФП и вероятность прогрессирования заболевания определяются преимущественно наличием сопутствующих факторов риска (ФР) как немодифицируемых (возраст, пол, генетические факторы, раса), так и факторов, доступных для воздействия [3, 4].

Изучение модифицируемых факторов является наиболее перспективным направлением современных научных исследований в области ФП. Их своевременное выявление, профилактика и коррекция приобрели стратегическое значение для снижения бремени ФП [5, 6].

Одним из значимых и наиболее распространенных модифицируемых факторов, влияющих на клиническое течение ФП, является ожирение. При этом на настоящий момент роль ожирения в развитии и прогрессировании ФП остается недооцененной. Ожирение повышает риск развития ФП в 2,4 раза по сравнению с пациентами с нормальной массой тела

[7], ассоциируется с рядом заболеваний (артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, СД II типа, дислипидемия и др.), усугубляющих процессы аритмогенеза [8]. Не случайно увеличение случаев ФП, достигшее двукратного роста за последние 30 лет, совпадает с ростом распространенности ожирения. Высокие темпы распространения ожирения связаны с социальными и экологическими изменениями, в первую очередь, с высококалорийной диетой и малоподвижным образом жизни [9]. Если тенденции заболеваемости ожирением в мире сохраняются, то согласно прогнозам к 2030 г. 60% населения (т.е. 3,3 млрд человек) могут иметь избыточный вес (2,2 млрд) или ожирение (1,1 млрд). В России на 2016 г. доля лиц с избыточной массой тела составила 62,0%, с ожирением – 26,2% [9, 10].

Установленная тесная взаимосвязь ожирения и ФП в контексте резкого увеличения распространенности данной патологии и избыточного веса определила актуальность настоящего исследования, **целью** которого стало изучение влияния первичного ожирения и динамики массы тела на бремя фибрилляции предсердий в долгосрочной перспективе.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты с пароксизмальной либо персистирующей формой ФП, которые находились на первичном медико-санитарном обслуживании в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Диагностический центр № 5 Департамента здравоохранения города Москвы» с октября 2016 г. по ноябрь 2019 г. Дизайн исследования: проспективное когортное исследование.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были: постоянная форма ФП, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда либо кардиохирургических операций за последние 12 мес, нарушение функции левого желудочка со снижением фракции выброса <40%, гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки клапанов сердца, наличие злока-

чественных новообразований в активной фазе, наличие аутоиммунных и системных воспалительных заболеваний, тяжелая почечная либо печеночная недостаточность, сахарный диабет с необходимостью проведения инсулинотерапии.

Все пациенты наблюдались врачом-терапевтом не реже 1 раза в 2 мес, врачом-кардиологом – не реже 1 раза в 6 мес на протяжении не менее 3 лет (36 мес). Каждые 2 мес в плановом порядке или чаще (по показаниям) проводилось комплексное обследование пациентов, включающее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, оценивалась тяжесть симптомов ФП, записывалась электрокардиограмма (ЭКГ) покоя и при нагрузке в 12 отведениях. Выраженность симптомов ФП оценивалась по классификации EHRA (European heart rhythm association – Европейская ассоциация сердечного ритма) [1]. Каждые полгода в плановом порядке или чаще (по показаниям) проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 7 сут, а также эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерографией, суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Регулярно осуществлялись мониторинг и коррекция индивидуальных факторов риска (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, обструктивное апноэ сна, курение и употребление алкоголя), с достижением к окончанию исследования целевых значений по основным показателям. Со всеми пациентами систематически проводились беседы о важности контроля массы тела, давались персонализированные рекомендации по здоровому питанию и инструкции о необходимости дозированных физических нагрузок. Лечение ожирения в исследовании проводилось согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (American heart association – АНА) и Американского колледжа кардиологов (American college of cardiology – АСС), а также Национальным клиническим рекомендациям [11–13] с использованием немедикаментозной терапии.

В зависимости от исходной массы тела и ее динамики в процессе исследования пациенты были разделены на 5 групп. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов изменение массы тела на 3% и более от исходной считалось значимым, поэтому динамика массы тела от 3% и более рассматривалась в качестве критерия отнесения пациентов к той или иной группе [14].

Выбор стратегии контроля синусового ритма либо контроля частоты сердечных сокращений у пациента осуществлялся лечащим врачом-кардиологом. С целью контроля ритма использовались антиаритмические препараты класса III по классификации Vaughan–Williams в модификации D. Harrison: амиодарон и соталол. Интервенционное лечение (транскатетерная криобаллонная абляция или радиочастотная абляция) использовалось только в качестве терапии второй линии при неэффективности приема антиаритмических препаратов, либо непереносимости антиаритмических препаратов у пациентов с симптоматической

ФП. «Слепой» период после выполнения абляции составлял 3 мес, холтеровское мониторирование ЭКГ дополнительно проводилось через 3 мес после процедуры и каждые 6 мес в последующем. Эффективность интервенционного лечения оценивалась по потребности в проведении повторной процедуры для достижения синусового ритма, несмотря на прием антиаритмических средств в течение 6 мес после манипуляции.

В качестве первичной конечной точки было обозначено изменение формы ФП на момент завершения исследования (36 мес). Форма ФП оценивалась на основании анамнеза и результатов 7-дневного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Вторичными конечными точками были выраженность симптомов по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (шкала EHRA), потребность и эффективность интервенционного лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием языка программирования Питон (Python 3.8). Расчеты проводились с использованием встроенных функций из модуля Scipy.

Оценка количественного показателя на предмет соответствия нормальному распределению было проведено с использованием критерия Шапиро – Уилка. Анализ данных исследования показал, что полученные результаты не имеют нормального распределения, поэтому дальнейшие расчеты производились методами непараметрической статистики.

Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3): Me [Q1; Q3]. При сравнении выборок количественных данных использовался критерий Краскела – Уоллиса. В случае регистрации статистически значимых различий между группами проводилось дополнительное парное сравнение совокупностей при помощи U-критерия Манна – Уитни.

Различия между сравниваемыми парными выборками, связанными «до» и «после», проверялись при помощи W-критерия Уилкоксона.

Результаты качественных признаков были выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. При значении ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы менее пяти использовался точный критерий Фишера для оценки уровня значимости различий. Статистически значимыми (*) считались различия при $p \leq 0,05$. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Результаты и их обсуждение.

1. Демографические параметры и исходные характеристики обследуемых. Первичному скринингу было подвергнуто 246 пациентов с ФП, получающих первичную медико-санитарную помощь на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр № 5 Департамента здравоохранения города Москвы» с октября 2016 г. по ноябрь 2019 г. После оценки критериев исключения и выбывания пациентов, не соблюдавших предписания по коррекции модифи-

цируемых факторов риска, в исследовании приняло участие 162 человека.

Из 162 обследуемых 61 пациент был с исходно нормальным индексом массы тела (ИМТ), и в зависимости от динамики веса в процессе исследования эта группа была разделена на 2 группы: 1-я группа – увеличившие на 3% и более массу тела ($n=30$) и 2-я группа – сохранившие исходную массу тела ($n=31$). 101 пациент на начало исследования имел ИМТ более 30 кг/м^2 , и после определения динамики массы тела эта группа была ретроспективно распределена на 3 группы: 3-я группа – увеличившие массу тела на 3% и более ($n=40$), 4-я группа – сохранившие исходную массу тела $\pm 2,9\%$ ($n=29$), 5-я группа – снизившие на 3% и более исходную массу тела ($n=32$) (рис. 1).

Выделенные группы были сопоставимы по основным показателям: полу ($p=0,9945$), возрасту ($p=0,7148$), форме заболевания ($p=0,9563$), цифрам систолического артериального давления (САД) ($p=0,5277$) на начало исследования, а также по многим другим ФР [числу курильщиков, уровню потребления алкоголя, наличию артериальной гипертензии, сахарного диабета, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперлипидемии и ишемической болезни сердца ($p>0,05$)]. При этом выделенные группы достоверно различались между собой по ИМТ ($<0,001^*$) и по выраженности симптомов ФП по шкале EHRA ($p=0,0072$) на момент включения.

Клинические характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в табл. 1.

2. Анализ динамики массы тела. На момент включения в исследование пациенты 1-й и 2-й групп имели сопоставимые значения ИМТ в пределах нормы ($p=0,4256$). При заключительном осмотре средние значения ИМТ этих групп достоверно различались ($p<0,001^*$). На протяжении исследования пациенты 1-й группы увеличили массу тела в среднем на $9,0 [7,6; 10,6]$ кг, в то время как изменение массы тела у пациентов 2-й группы оказалось незначительным – $0,0 [-1,3; 1,1]$ кг.

Исходный ИМТ пациентов 3-й, 4-й и 5-й групп был сопоставим ($p=0,7052$) и достигал значений более 30 кг/м^2 . К моменту завершения исследования среднее значение ИМТ достоверно различалось ($p<0,001^*$): пациенты 3-й группы продемонстрировали увеличение массы тела в среднем на $11,4 [9,3; 13,1]$ кг, пациенты 4-й группы сохранили исходную массу тела: $-0,1 [-2,0; 1,3]$ кг, пациенты 5-й группы снизили массу тела в среднем на $-6,2 [-8,4; -5,3]$ кг (рис. 2).

3. Влияние динамики массы тела на выраженность клинических симптомов и бремя ФП.

3.1. Динамика выраженности симптомов ФП на протяжении исследования. На протяжении исследования проводился постоянный контроль выраженности симптомов заболевания. Каждые 2 мес на приеме лечащим врачом определялся класс выраженности симптомов ФП по модифицированной шкале EHRA, анализировался дневник пациентов с ежедневной фиксацией жалоб, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня артериального давления (АД). Среднее значение класса по EHRA раз-

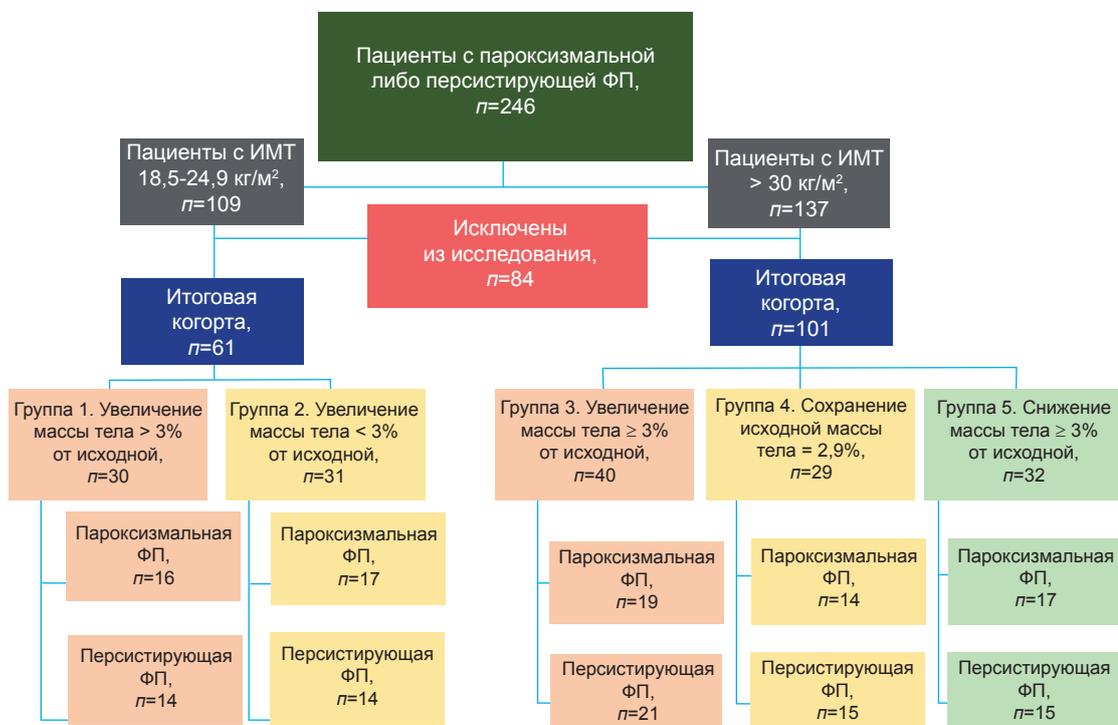


Рис. 1. Дизайн исследования: формирование групп пациентов в зависимости от динамики массы тела:

ИМТ – индекс массы тела; ФП – фибрилляция предсердий

Fig. 1. Study design: forming groups of patients depending on the dynamics of body weight:

BMI – body mass index; AF – atrial fibrillation

Характеристики пациентов на момент включения в исследование

Table 1

Characteristics of patients at the time of inclusion in the study

Характеристика	С исходно нормальными значениями индекса массы тела		С исходно повышенными значениями индекса массы тела		Критерий Краскела – Уоллиса, p	
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=31)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=29)		Группа 5 (n=32)
Возраст, лет	57.5 [47.8; 65.8]	55.0 [47.0; 70.0]	52.0 [45.0; 65.0]	57.0 [47.0; 66.0]	58.5 [51.0; 70.2]	0,7148
Рост, см	169.0 [162.0; 176.5]	167.0 [157.5; 181.0]	172.0 [159.8; 177.2]	170.0 [162.0; 178.0]	172.0 [163.0; 178.2]	0,9826
Вес, кг	66.5 [60.7; 70.9]	65.6 [60.8; 74.3]	98.4 [88.6; 106.8]	102.2 [88.3; 108.6]	99.3 [89.3; 105.7]	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	22.9 [22.4; 23.7]	23.6 [22.6; 24.1]	33.8 [32.1; 35.8]	34.4 [31.7; 37.2]	32.7 [31.7; 36.1]	<0,001*
САД, мм рт.ст.	146.5 [136.5; 159.8]	142.0 [131.0; 157.5]	142.5 [135.0; 161.2]	139.0 [129.0; 154.0]	144.0 [126.8; 153.0]	0,5277
EHRA	2,0 [2,0; 2,9]	2,0 [1,5; 2,5]	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,5; 3,0]	2,5 [2,4; 3,0]	0,0072
Мужской пол, n (%)	24 (80%)	24 (77%)	31 (78%)	23 (79%)	26 (81%)	0,9945
<i>Прием медикаментов</i>						
Среднее число применяемых антигипертензивных препаратов	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,9329
Среднее число применяемых антиаритмических препаратов	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,2411
<i>Форма ФП</i>						
Пароксизмальная ФП, n (%)	16 (53)	14 (45)	19 (48)	14 (48)	17 (53)	0,9563
Персистирующая ФП, n (%)	14 (47)	17 (55)	21 (52)	15 (52)	15 (47)	
<i>Факторы риска</i>						
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (83)	25 (81)	31 (78)	23 (79)	23 (72)	0,8509
Сахарный диабет, n (%)	6 (20)	8 (26)	11 (28)	8 (28)	10 (31)	0,8996
Нарушенная толерантность к глюкозе, n (%)	2 (7)	3 (10)	4 (10)	4 (14)	3 (9)	0,9304
Гиперлипидемия, n (%)	13 (43)	12 (39)	23 (58)	13 (45)	9 (28)	0,1596
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	3 (10)	3 (10)	4 (10)	4 (14)	4 (13)	0,9803
Избыточное потребление алкоголя (>140 мл чистого спирта в неделю), n (%)	8 (27)	7 (23)	9 (23)	7 (24)	8 (25)	0,9945
Курение, n (%)	17 (57)	19 (61)	16 (40)	15 (52)	15 (47)	0,4268

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3] и количества (доля в %). ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ФП – фибрилляция предсердий, EHRA score – выраженность симптомов ФП по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (European heart rhythm association).

Note. The data is presented as: Me [Q1; Q3] and quantity (percentage in%). BMI – body mass index, SAD-systolic blood pressure, AF-atrial fibrillation, EHRA score-severity of AF symptoms according to the classification of the European Heart Rhythm Association.

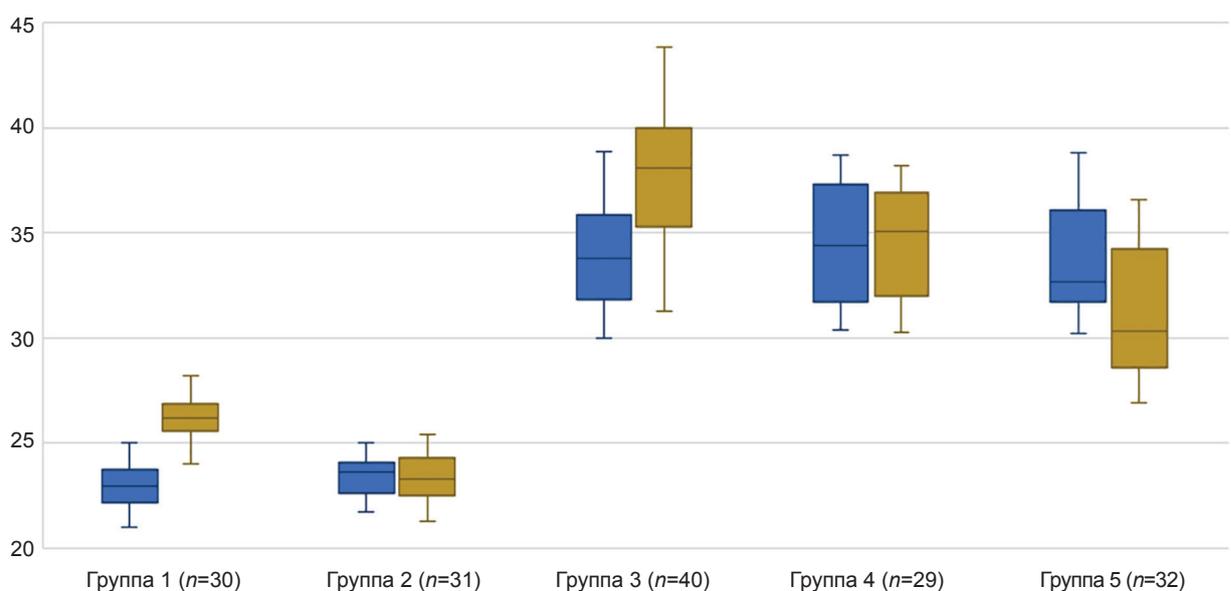


Рис. 2. Сопоставление значений ИМТ в группах обследованных, зарегистрированных в моменты начала и завершения исследования: ИМТ – индекс массы тела

Figure 2. Comparison of BMI values in the groups of examined patients registered at the beginning and end of the study: BMI – body mass index

личалось во всех группах как на момент включения ($p=0,0072^*$), так и при завершении исследования ($p<0,001^*$). Снижение выраженности симптомов по модифицированной шкале EHRA на заключительном осмотре (через 36 мес после включения в исследование) зарегистрировано лишь в двух группах участников: у пациентов 2-й группы, сохранивших исходно нормальную массу тела ($p<0,001^*$), и у пациентов 5-й группы с ожирением на начало исследования и снижением массы тела более 3% к концу исследования ($p<0,001^*$) (табл. 2).

Таким образом, сохранение нормальной массы тела и снижение массы тела на 3% и более у пациентов с ожирением с сопутствующей коррекцией индивидуальных факторов риска выступают в качестве факторов, способствующих повышению эффективности контроля клинических симптомов ФП.

3.2. Характеристика бремени ФП на протяжении исследования. На момент включения в исследование группы сравнения были сопоставимы по форме заболевания – пароксизмальная или персистирующая ($p=0,9563$). На протяжении исследования проводился анализ частоты трансформации форм аритмии на фоне различной динамики массы тела у пациентов с ожирением и нормальной массой тела. К моменту завершения исследования было выявлено различие по частоте прогрессирования ФП с трансформацией пароксизмальной формы в персистирующую ($p=0,0198^*$), по частоте регресса заболевания из персистирующей формы в пароксизмальную ($p=0,0345^*$), а также по частоте случаев спонтанного восстановления синусового ритма на неопределенно длительный срок ($p=0,0036^*$). Под спонтанным восстановлением синусового ритма

Таблица 2

Сопоставление значений класса EHRA в группах обследованных на момент включения и завершения исследования

Table 2

Comparison of EHRA class values in the groups examined at the time of inclusion and completion of the study

Группа	Класс EHRA на момент включения в исследование, Ме [Q1; Q3]	Класс EHRA на момент завершения исследования, Ме [Q1; Q3]	W-критерий Уилкоксона, p^*
1-я (n=30)	2,0 [2,0; 2,9]	2,0 [2,0; 2,0]	0,2759
2-я (n=31)	2,0 [1,5; 2,5]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001*
3-я (n=40)	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,4; 3,0]	0,4917
4-я (n=29)	2,5 [2,5; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	0,4541
5-я (n=32)	2,5 [2,4; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	<0,001*
Все группы (n=162)	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 2,5]	<0,001*
Критерий Краскела – Уоллиса, p	0,0072		<0,001

Примечание. Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]. EHRA score – выраженность симптомов ФП по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (European heart rhythm association).

Note. The data is presented as: Ме [Q1; Q3]. EHRA score-severity of AF symptoms according to the classification of the European Heart Rhythm Association.

*Статистически значимый результат.

подразумевалось отсутствие пароксизмов ФП более 24 мес без антиаритмической терапии и интервенционного лечения (рис. 3, табл. 3).

Исследование продемонстрировало, что пациенты с исходно нормальным ИМТ и с ожирением, увеличив-

шие массу тела в период наблюдения на 3% и более (группа 1 и группа 3), а также пациенты с ожирением, сохранившие исходную повышенную массу тела (группа 4), имеют более высокий показатель прогрессирования заболевания с трансформацией пароксизмальной

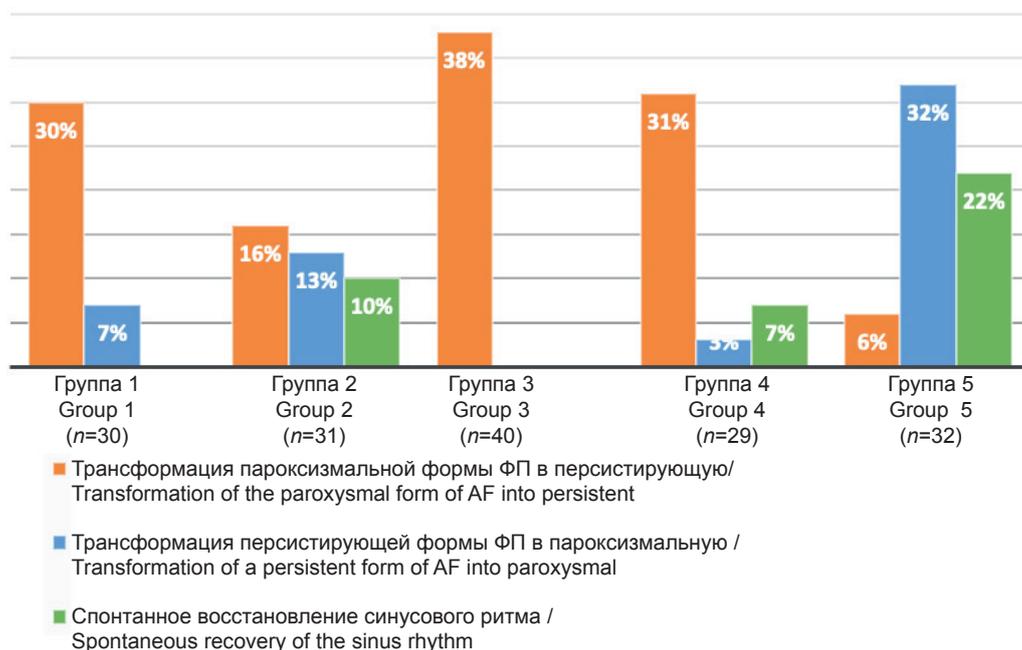


Рис. 3. Частота реверсии форм ФП на протяжении исследования: ФП – фибрилляция предсердий
Fig. 3. Transformation of the forms of AF during the study: AF – atrial fibrillation

Таблица 3

Частота реверсии форм ФП на протяжении исследования

Table 3

Transformation of the forms of AF during the study

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=31)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=29)	Группа 5 (n=32)	Попарный критерий χ^2 / точный критерий Фишера, p*
Трансформация пароксизмальной формы ФП в персистирующую, n (%)	9 (30)	5 (16)	15 (38)	9 (31)	2 (6)	1,2: p=0,1978; 1,3: p=0,5130; 1,4: p=0,9312; 1,5: p=0,0144*; 2,3: p=0,0471*; 2,4: p=0,1725; 2,5: p=0,2565; 3,4: p=0,5778; 3,5: p=0,0019*; 4,5: p=0,0119*
Трансформация персистирующей формы ФП в пароксизмальную, n (%)	2 (7)	4 (13)	0 (0)	1 (3)	6 (19)	1,2: p=0,6713; 1,3: p=0,1801; 1,4: p=1,0000; 1,5: p=0,2577; 2,3: p=0,0324*; 2,4: p=0,3547; 2,5: p=0,7323; 3,4: p=0,4203; 3,5: p=0,0058*; 4,5: p=0,1064
Сохранение формы ФП, диагностированной на момент включения в исследование, n (%)	11 (37)	13 (42)	7 (18)	8 (28)	12 (38)	1,2: p=0,6737; 1,3: p=0,0694; 1,4: p=0,4555; 1,5: p=0,9459; 2,3: p=0,0232*; 2,4: p=0,2442; 2,5: p=0,7190; 3,4: p=0,3160; 3,5: p=0,0557; 4,5: p=0,4101
Сохранение синусового ритма после интервенционного лечения, n (%)	8 (27)	6 (19)	18 (45)	9 (31)	5 (16)	1,2: p=0,4972; 1,3: p=0,1162; 1,4: p=0,7111; 1,5: p=0,2858; 2,3: p=0,0235*; 2,4: p=0,2964; 2,5: p=0,6966; 3,4: p=0,2407; 3,5: p=0,0079*; 4,5: p=0,1529
Спонтанное восстановление синусового ритма, n (%)	0 (0)	3 (10)	0 (0)	2 (7)	7 (22)	1,2: p=0,0806; 1,3: p=1,0000; 1,4: p=0,2373; 1,5: p=0,0110*; 2,3: p=0,0786; 2,4: p=1,0000; 2,5: p=0,3020; 3,4: p=0,1731; 3,5: p=0,0023*; 4,5: p=0,1511
Итого, n (%)	30 (100)	31 (100)	40 (100)	29 (100)	32 (100)	

Примечание: *статистически значимый результат; 1 – группа 1; 2 – группа 2; 3 – группа 3; 4 – группа 4; 5 – группа 5.

формы ФП в персистирующую по сравнению с пациентами с ожирением, снизивших свою массу тела на 3% и более к окончанию исследования (группа 5), несмотря на коррекцию других значимых факторов риска ($p \leq 0,01^*$). Данная группа лиц (группа 5) имела частоту развития персистирующей формы ФП, сопоставимую с таковой из группы пациентов, сохранивших исходно нормальный ИМТ ($p=0,2565$).

Среди групп с ожирением с целью подтверждения эффективности снижения массы тела в качестве фактора, предупреждающего естественное прогрессирование ФП, было рассчитано отношение шансов (ОШ). Расчет ОШ продемонстрировал, что риск прогрессирования аритмии из пароксизмальной формы в персистирующую среди пациентов с ожирением, которые увеличили исходную массу тела на 3% и более (группа 3, $n=40$), и среди пациентов с ожирением, сохранивших исходный профиль ИМТ (группа 4, $n=29$), выше в 9,00 [1,88; 43,17] и 6,75 [1,32; 34,57] раза соответственно по сравнению с группой пациентов с ожирением, снизивших на 3% и более исходную избыточную массу тела (группа 5, $n=32$) ($p < 0,05$). В результате расчета ОШ продемонстрировано, что вероятность прогресса заболевания у пациентов группы 3 выше в 9 раз [1,88; 43,17], чем у группы 5 (отношение шансов показало статистически значимую зависимость; $p < 0,05$), а у пациентов группы 4 – выше в 6,75 раза [1,32; 34,57], чем у группы 5 ($p < 0,05$). Таким образом, расчет ОШ подтвердил, что снижение массы тела на 3% и более у пациентов с ожирением способствует снижению риска трансформации из пароксизмальной формы ФП в персистирующую.

При анализе случаев трансформации персистирующей формы ФП в пароксизмальную в исследовании выявлены достоверные различия между пациентами с ожирением, увеличившими ИМТ на 3% и более от исходного (группа 3), с одной стороны, и пациентами с нормальной массой тела без значимой динамики на протяжении исследования (группа 2) ($p=0,0324^*$), а также с пациентами с ожирением, потерявшими в весе 3% и более от исходного (группа 5) ($p=0,0058^*$) – с другой. В группах, в которых отмечено снижение массы тела при установлении критериев ожирения (группа 5) либо сохранение нормальной массы тела без тенденции к ее увеличению (группа 2), значительно чаще имел место переход персистирующей формы ФП в пароксизмальную. В группе пациентов с ожирением и увеличением массы тела (группа 3) случаев регресса аритмии не зарегистрировано, в то время как у пациентов с ожирением без значимой динамики массы тела (группа 4) выявлен единственный случай регресса ФП из персистирующей формы в пароксизмальную, несмотря на коррекцию остальных индивидуальных факторов риска.

Помимо трансформации персистирующей формы ФП в пароксизмальную в исследовании были выявлены случаи спонтанного восстановления синусового ритма на фоне модификации других индивидуальных ФР. Подобное восстановление синусового ритма было зафиксировано во всех группах пациентов без значимого увеличения массы тела

(группа 2 и 4) и в группе пациентов с ожирением и снижением массы тела от 3% и более (группа 5). При этом в 5-й группе число лиц с отсутствием пароксизмов аритмии более 24 мес оказалось наибольшим и составило 22%, хотя статистически значимое различие выявлено лишь при сравнении пациентов с ожирением, снизивших массу тела на 3% и более, с группами пациентов с нормальным ИМТ ($p=0,0110^*$) и ожирением, которые увеличили массу тела на 3% и более ($p=0,0023^*$) к моменту завершения исследования.

Полученные в исследовании результаты демонстрируют, что сохранение нормального ИМТ либо снижение его на 3% и более при ожирении с сопутствующей модификацией других факторов риска выступают значимыми предикторами регресса заболевания в отношении как уменьшения случаев персистирующей формы ФП, так и увеличения числа лиц с ФП со спонтанным восстановлением синусового ритма.

4. Особенности влияния динамики массы тела на потребность в проведении и на эффективность интервенционного лечения ФП в группах пациентов, различающихся по значениям ИМТ. В случаях отсутствия эффекта от антиаритмической терапии у пациентов с симптомной ФП проводилась катетерная абляция. Эффективность данного варианта интервенционного лечения характеризовалась на основании потребности в осуществлении повторной процедуры в целях сохранения синусового ритма (см. табл. 3) и кратности интервенционного лечения по группам сравнения (рис. 4).

При оценке потребности в проведении интервенционного лечения выявлено достоверное различие частоты применения данной процедуры между группой пациентов с ожирением, увеличивших массу тела на 3% и более на протяжении исследования (группа 3), и группами пациентов, сохранившими исходно нормальный ИМТ (группа 2) ($p=0,0235^*$), и пациентов с ожирением, снизивших массу тела на 3% и более от исходного (группа 5) ($p=0,0079^*$). Учитывая, что интервенционное вмешательство использовалось исключительно в качестве терапии второй линии, полученные результаты свидетельствуют о большей потребности в его проведении у лиц с ожирением, увеличивших свою массу тела на 3% и более к моменту завершения исследования.

При сравнении кратности проведения процедуры выявлена большая потребность в повторных вмешательствах у пациентов с ожирением, набравшими массу тела от 3% и более (группа 3), по сравнению с пациентами с ожирением, потерявшими в весе 3% и более (группа 5) ($p=0,0374^*$). Также продемонстрирована статистически значимая тенденция роста необходимости в многократных процедурах при сравнении пациентов с ожирением, которые увеличили массу тела на 3% и более (группа 3) и пациентов с исходно нормальным ИМТ на протяжении всего исследования (группа 2) ($p=0,0677$).

Настоящее исследование демонстрирует влияние динамики массы тела с одновременной комплексной модификацией ФР на клинические особенности и

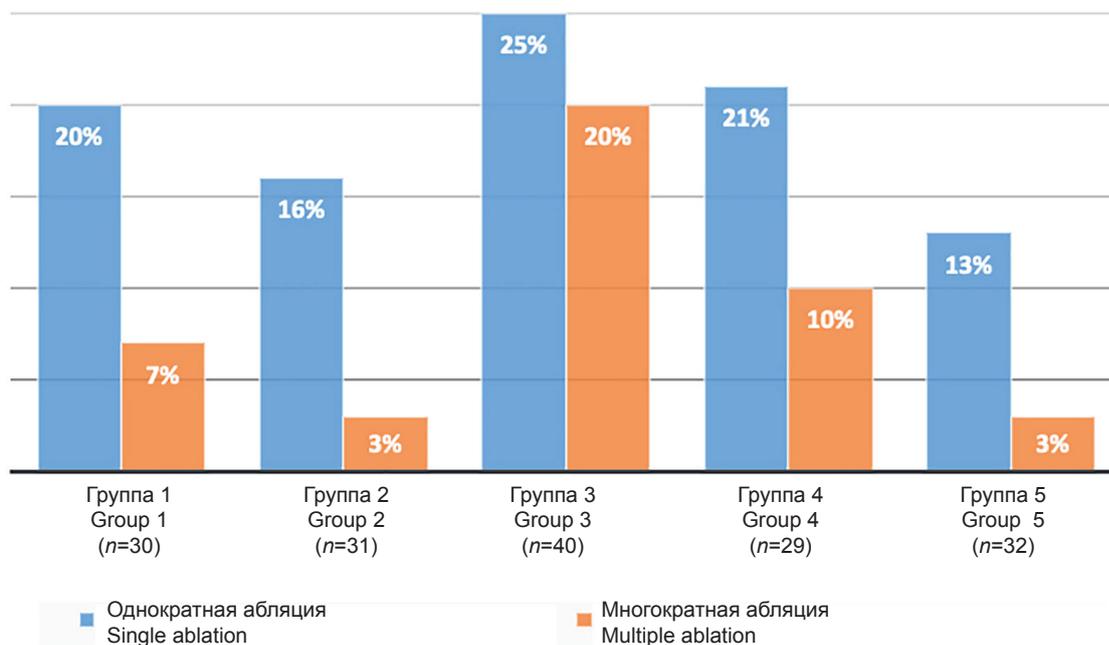


Рис. 4. Частота проведения интервенционного лечения для контроля синусового ритма, потребность в повторных вмешательствах
 Fig. 4. Frequency of interventional treatment to control sinus rhythm, need for repeated interventions

бремя ФП. При этом изменения касаются не только длительности пароксизмов ФП в течение определенного периода мониторинга, т.е. собственно бремени ФП, но и клинической отягощенности, которую несет аритмия пациенту [1]. Снижение массы тела у пациентов с ожирением и сохранение нормальной массы тела наряду с коррекцией других индивидуальных факторов риска уменьшают бремя аритмии. Напротив, увеличение массы тела как у пациентов с ожирением, так и у пациентов с исходно нормальным ИМТ приводит к более тяжелому течению аритмии.

ФП – полиэтиологическое и патогенетически гетерогенное нарушение сердечного ритма, требующее вместе с тем целостного и междисциплинарного подхода к ведению больных с их активным участием в процессе лечения. Естественное течение заболевания в большинстве случаев характеризуется неуклонным прогрессированием и вариативностью аритмии, что зачастую вызывает трудности построения персонализированной стратегии ведения пациента лечащим врачом. Число пароксизмов ФП может колебаться в широких пределах на протяжении длительного времени. У одного и того же пациента в разное время могут иметь место различные формы ФП: пароксизмальная, персистирующая, постоянная [4]. Тенденция аритмии к прогрессированию обуславливает постепенное эволюционирование в ее устойчивые формы. Пароксизмальная форма трансформируется в персистирующую, а затем и в постоянную [15]. Только 2–3% пациентов сохраняют пароксизмальную форму ФП на протяжении длительного времени [16]. При этом клиническая форма и темпы прогрессирования ФП определяются преимущественно наличием сопутствующих фак-

торов риска [3, 7], а риск возникновения ФП прямо пропорционален росту количества ее ФР [1].

Ожирение является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования ФП, что обусловлено как патофизиологическими влияниями на сердечно-сосудистую систему, так и экспоненциальным ростом его распространения в мире. Избыточная масса тела и ожирение наблюдаются у 25% пациентов с ФП [4], а вероятность развития ФП увеличивается с ростом ИМТ. Существует прямая корреляционная связь между толщиной и объемом эпикардиальной жировой ткани и риском развития ФП [10, 11, 17]. Вызывая структурное ремоделирование миокарда, ожирение не только повышает риск развития ФП и стабилизирует аритмию, но и способствует развитию ее резистентности к лекарственному и интервенционному лечению [1, 5, 18, 19].

Несмотря на то что подавляющее большинство современных исследований нацелено на изучение применения инновационных подходов лечения ФП и ее осложнений, все больше внимание акцентируется на детальном анализе факторов риска, способствующих прогрессированию заболевания. Предложенная Европейским обществом кардиологов (ESC) в 2020 г. стратегия «СС To ABC» представляет собой интегрированный подход к ведению пациентов с ФП на всех уровнях здравоохранения и выводит модификацию ФР и компенсацию сопутствующих заболеваний на один уровень с антикоагуляцией и контролем симптомов заболевания. При этом внедрение «ABC»-подхода продемонстрировало снижение не только риска смерти от всех причин и осложнений ФП, но и финансовых затрат здраво-

охранения на ее лечение [1]. В свете полученных данных, а также учитывая факт распространенности ожирения и доступности этого фактора для модификации в условиях поликлинических центров, не обладающих возможностью рутинно проводить дорогостоящие исследования и лечение с привлечением узкопрофильных специалистов, настоящее исследование приобретает большую актуальность для современной медицины.

Исследование продемонстрировало, что изменение массы тела на 3% и более в условиях комплексной модификации факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ФП и ожирением является предиктором улучшения (при уменьшении ИМТ) или ухудшения (при увеличении ИМТ) контроля ФП. При этом снижение массы тела у пациентов с ожирением не только играло сдерживающую роль естественно-го прогрессирования аритмии, но и способствовало ее обратному развитию: реверсии персистирующей формы ФП в пароксизмальную с потенциальной возможностью восстановления синусового ритма на неопределенно длительный срок.

Проведенное в исследовании сравнение потребности в проведении интервенционного лечения и его эффективности у пациентов с ожирением и пациентов с исходно нормальным ИМТ на фоне различной динамики массы тела продемонстрировало в целом негативное влияние ожирения на эффективность терапии антиаритмическими препаратами и, как следствие, большую потребность в катетерной абляции и более высокую частоту проведения повторной процедуры.

Рецидив ФП после абляции обусловлен сложным взаимодействием различных факторов, включающих продолжительность ФП, возраст, выраженность ремоделирования миокарда, наличие эпикардиальной жировой ткани и др. [1]. Согласно полученным в исследовании данным по кратности процедуры необходимость в повторных абляциях была достоверно выше у пациентов с ожирением, которые набрали массу тела от 3% и более, но лишь при сравнении с группой пациентов с ожирением, потерявших в весе от 3% и более. Отсутствие значимых результатов в отношении остальных групп обследуемых объясняется небольшим количеством участников, которым проводилось интервенционное лечение. Однако полученные статистически значимые данные и выявленные тенденции полностью согласуются с результатами немногочисленных исследований, проведенных с целью изучения влияния ожирения на эффективность интервенционного лечения [20–22]. Полученные данные служат дополнительным аргументом экспертного консенсусного мнения HRS/EHRA/ECAS/APHRs/SOLAECE, предполагающего, что снижение массы тела при ожирении уменьшает рецидивы аритмии у пациентов с ФП, перенесших абляцию [23].

Настоящее исследование вносит свой вклад в разработку унифицированного подхода к лечению пациентов с ФП на амбулаторно-поликлиническом уровне, позволяет оптимизировать лечение, повысить эффективность терапии у пациентов с ожирением, что также будет способствовать разработке

персонализированного подхода к их ведению, в том числе на этапе планирования проведения интервенционного лечения.

Выводы. В ходе проведенного исследования получены результаты, позволяющие не только дополнить известные данные об особенностях течения заболевания у пациентов с ожирением и еще раз оценить роль ожирения как независимого фактора риска прогрессирования ФП, но и подчеркнуть важность жесткого контроля динамики массы тела и активной модификации факторов риска при развитии аритмии для предотвращения ее прогрессирования.

Коррекция избыточной массы тела и ожирения, поддержание нормальной массы тела, наряду с комплексной модификацией индивидуальных ФР, играет важную роль в профилактике ФП и, как показало исследование, способно привести к более благоприятному течению аритмии, вплоть до регресса аритмии с трансформацией персистирующей формы ФП в пароксизмальную, с потенциальной возможностью восстановления синусового ритма на неопределенно длительный срок. Предложено учитывать факт снижения массы тела у пациентов с ожирением в качестве вероятного предиктора успешности интервенционного лечения на этапе его планирования.

Таким образом, поддержание нормальной массы тела в условиях растущей эпидемии ожирения и агрессивный подход к коррекции модифицируемых факторов риска являются важными аспектами ведения больных с ФП, непосредственно влияющими на естественное течение заболевания и улучшающими долгосрочные перспективы сохранения синусового ритма.

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

- 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // The European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 5. – P.373–498.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации / А.Ш. Ревиншвили, Ф.Г. Рзаев, М.В. Горев [и др.]. – Москва, 2017. – 201 с.
- Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years / T.S. Tsang, M.E. Barnes, Y. Miyasaka [et al.] // The European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29, № 18. – P.2227–2233.
- The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management / M. Nabauer, A. Gerth, T. Limbourg [et al.] // Europace. – 2008. – Vol. 11, № 4. – P.423–434.
- Фибрилляция предсердий: клинические рекомендации / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Е.З. Глухова [и др.]. – Москва, 2017. – 65 с.

6. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P.766–781.
7. The role of obesity in atrial fibrillation / C. Nalliah, P. Sanders, H. Kottkamp [et al.] // *The European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 20. – P.1565–1572. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv486.
8. Auer, J. Fat: an emerging player in the field of atrial fibrillation / J. Auer // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 38, № 1. – P.62–65. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw013.
9. Ожирение: клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко [и др.]. – Москва, 2020. – 43 с.
10. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 individuals in 51 studies / C.X. Wong, T. Sullivan, M.T. Sun [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology: Clinical electrophysiology*. – 2015. – Vol. 1, № 3. – P.139–152.
11. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity / W.T. Garvey, J.I. Mechanick, E.M. Brett [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P.1–203.
12. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.
13. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации / И.З. Бондаренко, С.А. Бутрова, Н.П. Гончаров [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2011. – № 3. – С.75–83.
14. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, № 25. – P.2985–3023.
15. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.]. – Москва, 2020. – 185 с.
16. Филатов, А.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А.Г. Филатов, Э.Г. Тарашвили // *Анналы аритмологии*. – 2012. – № 2 (9). – С.5–13.
17. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов / Е.З. Голухова, О.И. Громова, Н.И. Булаева [и др.] // *Кардиология*. – 2018. – № 7 (58). – С.59–65.
18. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / С.П. Голицын, Е.П. Панченко, Е.С. Кропачева [и др.] // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2019. – № 4. – С.4–85.
19. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Р.Г. Гатаулин [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2019. – № 4 (18). – С.109–114.
20. Success of Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Does Obesity Influence the Outcomes? / D.R. Lakkireddy, G.E. Blake, D. Patel [et al.] // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P.7–13.
21. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study / R.K. Pathak, M.E. Middeldorp, D.H. Lau [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 21. – P.2222–2231.
22. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: patient characteristics, long-term outcomes, and complications / R.A. Winkle, R.H. Mead, G. Engel [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – № 14. – P.819–827.
23. Guideline 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary / H. Calkins, G. Hindricks, R. Cappato [et al.] // *Journal of Arrhythmia*. – 2017. – № 33. – P.369–409.

REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *The European Heart Journal*. 2021; 42 (5): 373-498.
2. Revishvili ASH, Rzaev FG, Gorev MV, et al. Diagnostika i lechenie fibrillyacii predserdij; Klinicheskie rekomendacii [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation; Clinical guidelines]. Moskva [Moscow]. 2017; 201 p.
3. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *The European Heart Journal*. 2008; 29 (18): 2227-2233.
4. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2008; 11 (4): 423-434.
5. Bokeriya LA, Bokeriya OL, Gluhova EZ, et al. Fibrillyaciya predserdij; Klinicheskie rekomendacii [Atrial fibrillation; Clinical guidelines]. Moskva [Moscow]. 2017; 65 p.
6. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 766-781.
7. Nalliah C, Sanders P, Kottkamp H, et al. The role of obesity in atrial fibrillation. *The European Heart Journal*. 2016; 37 (20): 1565-1572.
8. Auer J. Fat: an emerging player in the field of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016; 38 (1): 62-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehw013.
9. Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Ozhirenie; Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii [Obesity; Clinical guidelines]. Moskva [Moscow]. 2020; 43 p.
10. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626, 603 Individuals in 51 Studies. *Journal of the American College of Cardiology: Clinical electrophysiology*. 2015; 1 (3): 139–152.
11. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice*. 2016; 22 (3): 1-203.
12. Shlyaheto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i associrovannyh s nim zabolevanij; Nacional'nye klinicheskie rekomendacii [Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases; National clinical guidelines]. Sankt-Peterburg [Saint Petersburg]. 2017; 164 p.
13. Bondarenko IZ, Butrova SA, Goncharov NP, et al. Lechenie morbidnogo ozhireniya u vzroslyh; Nacional'nye klinicheskie rekomendacii [Treatment of morbid obesity in

- adults; National clinical guidelines]. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]*. 2011; 3: 75-83.
14. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(25): 2985–3023.
 15. Arakelyan MG, Bokeriya LA, Vasil'eva EYu, et al. Fibrillyaciya i trepentanie predserdij; Klinicheskie rekomendacii [Atrial fibrillation and flutter; Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moskva [Moscow]. 2020; 185 p.
 16. Filatov AG, Tarashvili EG. Epidemiologiya i social'naya znachimost' fibrillyacii predserdij [Epidemiology and social significance of atrial fibrillation]. *Annaly aritmologii [Annals of Arrhythmology]*. 2012; 9 (2): 5-13.
 17. Goluhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al. Epikardial'nyĭ zhir i fibrillyaciya predserdij: rol' profibrogennyh mediatorov [Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrogenic mediators]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2018; 58 (7): 59–65.
 18. Golicyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Diagnostika i lechenie fibrillyacii predserdij [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation]. *Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal [Eurasian Journal of Cardiology]*. 2019; 4: 4-85.
 19. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Gataulin RG, et al. Rol' ozhireniya v razvitiĭ fibrillyacii predserdij: sovremennoe sostoyanie problemy [The role of obesity in the development of atrial fibrillation: the current state of the problem]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]*. 2019; 18 (4): 109-114.
 20. Lakkireddy DR, Blake GE, Patel D, Rotter M, et al. Success of Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Does Obesity Influence the Outcomes? *Journal of Atrial Fibrillation*. 2008; 1 (1): 7-13.
 21. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64 (21): 2222-2231.
 22. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, et al. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart Rhythm*. 2017; 14: 819-827.
 23. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. Guideline 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Journal of Arrhythmia*. 2017; 33: 369–409.

АССОЦИАЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

СМИРНОВА МАРИНА ПЕТРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8988-998X; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5, тел. +7(910)975-48-72, e-mail: msm76-743@yandex.ru

ЧИЖОВ ПЕТР АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7969-6538; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

БАРАНОВ АНДРЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7847-1679; докт. мед. наук, профессор, проректор по научной работе и развитию регионального здравоохранения; зав. кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

ИВАНОВА ЮЛИЯ ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6349-4587; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

МЕДВЕДЕВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-7603-1610; канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

ПЕГАШОВА МАРИНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5617-1197; канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Реферат. Введение. Дефицит железа – частое коморбидное состояние у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Вместе с тем факторы, способствующие развитию дефицита железа у таких больных, изучены недостаточно. **Цель работы** – установить спектр факторов, ассоциированных с дефицитом железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. **Материал и методы.** Обследованы 294 пациента [средний возраст (71,29±8,06) года] с хронической сердечной недостаточностью: 213 пациентов с дефицитом железа, 81 больной без дефицита железа. У всех больных проводили сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и тяжести коморбидных состояний, уточняли лекарственный анамнез, проводили клиническое обследование, эхокардиоскопию, общий анализ крови, биохимические исследования с определением уровня железа, ферритина, трансферрина, насыщения трансферрина железом, растворимых рецепторов трансферрина, гепсидина, эритропоэтина, рутинные лабораторные исследования, наличие и выраженность астении, тревоги, депрессии. Проведена оценка двумя статистическими методами ассоциации исследованных показателей с дефицитом железа. Статистический анализ данных проводили с помощью программ Stata/MP version 14.0 (StataCorp Enhancements, TX 77845, USA) и MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018). **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что дефицит железа у больных с хронической сердечной недостаточностью достоверно ассоциирован с III–IV функциональным классом и IIб–III стадией сердечной недостаточности, большей длительностью гипертонической болезни, сахарного диабета, возрастом. Кроме того, дефицит железа достоверно связан с анамнезом употребления более 1 года антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, новых оральных антикоагулянтов, тяжестью поражения почек, астении, тревоги и депрессии, сниженным уровнем железа и гемоглобина в сыворотке крови, уменьшением насыщения трансферрина железом и среднего содержания гемоглобина в эритроците, повышенным уровнем гепсидина и эритропоэтина. **Выводы.** Дефицит железа у больных с хронической сердечной недостаточностью достоверно ассоциирован со многими клиническими и лабораторными факторами, в частности, с тяжестью сердечной недостаточности, длительностью и тяжестью коморбидных заболеваний, лекарственным анамнезом, снижением уровня железа в крови и насыщения трансферрина железом, возрастанием концентрации гепсидина и эритропоэтина.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дефицит железа, ассоциации с дефицитом железа.

Для ссылки: Ассоциации дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С. 27–34. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).27-34.

IRON DEFICIENCY ASSOCIATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

SMIRNOVA MARINA P., ORCID ID: 0000-0002-8988-998X; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5, tel. +7(910)975-48-72, e-mail: msm76-743@yandex.ru

CHIZHOV PETR A., ORCID ID: 0000-0001-7969-6538; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

BARANOV ANDREY A., ORCID ID: 0000-0001-7847-1679; D. Med. Sci., professor, Vice-Rector on research and development of Regional Health; the Head of the Department of outpatient medicine, clinical laboratory diagnostics and medical biochemistry of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

IVANOVA JULIA I., ORCID ID: 0000-0001-6349-4587; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

MEDVEDEVA TATIANA V., ORCID ID: 0000-0001-7603-1610; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

PEGASHOVA MARINA A., ORCID ID: 0000-0002-5617-1197; assistant of professor of the Department of internal medicine of Yaroslavl State Medical University, Russia, 150000, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

Abstract. Background. Iron deficiency is a frequent comorbid condition in patients with chronic heart failure. At the same time, the factors contributing to iron deficiency in these patients are poorly understood. **Aim.** The aim of the study was to establish the spectrum of factors associated with iron deficiency in patients with chronic heart failure. **Material and methods.** We examined 294 patients [mean age (71,29±8,06) years] with chronic heart failure: 213 patients with iron deficiency and 81 patients without such. All patients were examined on the subject of presence, duration and severity of comorbid conditions, medication history, clinical examination, echocardiography, complete blood count, biochemical studies with determination of iron level, ferritin, transferrin, transferrin saturation with iron, soluble transferrin receptors, hepcidin, and erythropoietin, routine laboratory test results, presence and severity of asthenia, anxiety, or depression. Two statistical methods were applied to evaluate the association of the studied indexes with iron deficiency. Statistical data analysis was performed using Stata/MP version 14.0 (StataCorp Enhancements, TX 77845, USA) and MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018). **Results and discussion.** It was found that iron deficiency in patients with chronic heart failure was significantly associated with functional class III–IV and stages IIb–III of the disease, longer history of hypertension, diabetes mellitus, and with age. In addition, iron deficiency was significantly associated with a history of using antiaggregant agents, angiotensin-converting enzyme inhibitors, new oral anticoagulants, severity of renal damage, asthenia, anxiety and depression, decreased serum iron and hemoglobin levels, decreased transferrin iron saturation and mean erythrocyte hemoglobin content, increased hepcidin and erythropoietin levels for over 1 year. **Conclusion.** Iron deficiency in patients with chronic heart failure is significantly associated with numerous clinical and laboratory factors, in particular with the severity of heart failure, duration and severity of comorbid diseases, medication history, decreased serum iron levels and transferrin iron saturation, increased hepcidin and erythropoietin concentrations.

Key words: chronic heart failure, iron deficiency, associations with iron deficiency.

For reference: Smirnova MP, Chizhov PA, Baranov AA, Ivanova Yul, Medvedeva TV, Pegashova MA. Iron deficiency associations in patients with chronic heart failure. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 27-34.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).27-34.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Частым коморбидным состоянием у больных с ХСН является дефицит железа (ДЖ). Последний выявляется у 34–69% пациентов с ХСН [1, 2]. ДЖ значительно снижает качество жизни больных с ХСН, увеличивает частоту госпитализаций и смертности [3, 4, 5].

Большинство работ, посвященных исследованию обмена железа у пациентов с ХСН, анализируют факторы риска не ДЖ, а являющейся его следствием железodefицитной анемии [6, 7]. В частности, выделяют такие факторы риска анемии у пациентов с ХСН, как микрокровоотечения на фоне приема аспирина, снижение потребления пищи (сердечная кахексия), синдром мальабсорбции [8]. Вместе с тем факторы риска, способствующие развитию ДЖ у больных с ХСН, изучены недостаточно.

Цель работы – установить спектр факторов, ассоциированных с дефицитом железа у больных с ХСН.

Материал и методы. Под наблюдением в терапевтическом отделении находилось 294 пациента [средний возраст (71,29±8,06) года] с ХСН. Причиной госпитализации явилось ухудшение течения ИБС и/или гипертонической болезни (ГБ) и декомпенсация ХСН. У 71% больных диагностирована стенокардия напряжения II–IV функционального класса, у 20% – постинфарктный кардиосклероз, у 23% – нарушения ритма сердца по типу постоянной формы мерцательной аритмии, 45% обследованных

поступили в стационар по скорой помощи, 55% – по направлению врача поликлиники.

У всех больных, включенных в исследование, проводили комплексное обследование, включающее в себя клинический осмотр с оценкой шкалы клинического состояния (ШОКС), тест 6-минутной ходьбы (Т6М), антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела), тщательный сбор анамнеза с учетом наличия, длительности и тяжести коморбидных состояний (ГБ, ИБС, сахарный диабет II типа, хроническая болезнь почек), лекарственный анамнез.

Всем больным проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате GE VIVID-7 (General Electric, США) в одномерном, двумерном и доплеровском режимах (импульсно-волновом, постоянно-волновом и тканевом) в стандартных позициях по общепринятой методике с определением размеров и объемов желудочков и предсердий, скорости регургитации на клапанах, трансмитральных диастолических потоков (МК-пик Е и МК-пик А) [9, 10]. Продольную сократительную способность левого и правого желудочков определяли в тканевом доплеровском режиме по скорости движения фиброзных колец митрального (СКФК МК) и трикуспидального клапанов (СКФК ТК) в систолу в м/с.

У всех больных проводили общий анализ крови с определением эритроцитарных индексов (анализатор МЕК 6500, Япония). Концентрацию железа (в мкмоль/л), трансферрина (в г/л), ферритина (в мкг/л), С-реактивного белка (в мг/л) в сыворотке крови определяли высокочувствительным фотомет-

рическим методом по конечной точке (анализатор Sapphire 400, Япония), рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ).

Иммуноферментным методом на ИФА-ридере Immunochem-2100 (CIF) определяли уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (в пг/мл), эритропоэтина (в МЕ/мл), растворимых рецепторов трансферрина (ppТФР) (в нмоль/л), референсные значения составили 8,7–28,1 нмоль/л, гепсидина референсные значения составили 0–25 нг/мл. О наличии дефицита железа судили на основании снижения уровня ферритина сыворотки крови менее 100 мкг/л или ферритина в диапазоне от 100 до 299 мкг/л и КНТЖ менее 20% [11].

Общепринятыми рутинными методами определяли в крови уровень глюкозы, общего белка, протромбиновый индекс, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, билирубин, концентрацию аланиновой и аспарагиновой трансаминаз.

Для оценки наличия и степени тяжести астении использовали шкалу астении MFI-20 с оценкой в баллах таких проявлений астении, как общая астения, физическая астения, психическая астения, снижение мотивации, понижение активности, суммарный балл выраженности астении, для определения наличия тревоги и депрессии использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) в баллах.

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Stata/MP version 14.0 (StataCorp Enhancements, TX 77845, USA) и MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018). Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. Для сравнения средних значений двух выборок использовали однофакторный дисперсионный анализ. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартной ошибки (SE). Для определения различий качественных признаков использовали критерий χ^2 . Для оценки наличия связи между разными параметрами рассчитывали коэффициент корреляции γ . За уровень достоверности принят $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исходя из цели работы, были сформированы две группы наблюдения. Первую группу составили 213 пациентов с ДЖ, средний возраст – (72,03±8,06) года (53 мужчины и 160 женщин). Вторую группу составил 81 больной без ДЖ, средний возраст – (69,29±9,51) года (30 мужчин и 51 женщина).

Исследуемые группы сравнивались по различным блокам параметров. Первый блок представляли антропометрические параметры (вес, рост, индекс массы тела) и возраст пациентов. Вторую группу составили показатели оценки тяжести ХСН – стадия, функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, длительность ХСН, данные ШОКС, Т6М. В третий блок вошли параметры коморбидных состояний ХСН (наличие, стаж и степень тяжести) – ГБ, различные формы ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, нарушения ритма), дилатационная кардиомиопатия, сахарный диабет II типа (СД),

хроническая болезнь почек (ХБП) (стадия, скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI). Отдельный блок сопоставлений посвящен лекарственному анамнезу для исключения возможных побочных эффектов некоторых групп лекарственных препаратов. Все обследованные пациенты получали лечение в соответствии с национальными рекомендациями: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторы, мочегонные, антиагреганты (ААГ), новые оральные антикоагулянты (НОАК). Учитывали прием данных групп препаратов в течение более 1 года.

Еще один блок оцениваемых параметров представлен рутинными лабораторными показателями: уровень общего белка, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, креатинина, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Отдельную группу сопоставляемых параметров составили биохимические показатели: концентрация железа, трансферрина, ферритина, КНТЖ, уровень растворимых рецепторов трансферрина, С-реактивного белка, гепсидина, эритропоэтина. Последняя группа сравниваемых показателей включала параметры эхокардиоскопии.

Проведено сопоставление групп с ХСН с дефицитом железа и без дефицита железа по всем исследуемым показателям. Количественные показатели, по которым получены достоверные отличия, представлены в *табл. 1*.

Как видно из данных, представленных в *табл. 1*, у больных с ХСН и дефицитом железа, в отличие от пациентов без ДЖ, больше возраст, стаж ГБ, ИБС, СД, баллы по ШОКС, уровень ppТФР, гепсидина, эритропоэтина, размеры левого предсердия и правого желудочка, выраженность тревоги, депрессии и астении. Одновременно у больных с ДЖ были достоверно меньше вес, концентрация в крови железа, ферритина, гемоглобина, КНТЖ, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, цветовой показатель, уровень в крови общего белка, общего холестерина, триглицеридов, протромбиновый индекс, уменьшение МК-Пик А и скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана.

В *табл. 2* представлены доли больных, имеющих некоторые категориальные признаки в группах пациентов с дефицитом железа и без.

Как видно из *табл. 2*, достоверно большая часть больных с ДЖ имела IIб–III стадии ХСН, III–IV ФК ХСН и 3а–3б стадии ХБП. Кроме того, достоверно большие доли больных этой группы получали иАПФ, антиагреганты и антикоагулянты в анамнезе более 1 года.

В ходе следующего этапа работы были изучены корреляционные зависимости исследованных показателей с наличием дефицита железа с определением коэффициента корреляции гамма (γ). Показатели, по которым установлен достоверный коэффициент корреляции γ представлены в *табл. 3*.

Как видно из *табл. 3*, установлены достоверные положительные коэффициенты корреляции γ между наличием дефицита железа и возрастом, стадией

Основные количественные показатели, демонстрирующие различия в группах пациентов с дефицитом железа и без дефицита железа

Table 1

Main quantitative indicators demonstrating differences in groups of patients with and without ID

Показатель	Без дефицита железа, М±SE	С дефицитом железа, М±SE	Уровень значимости, p
Возраст, лет	69,29±9,51	72,07±7,39	0,010
Вес, кг	82,02±0,97	76,85±0,63	0,030
ГБ, стаж, лет	10,52±5,44	11,99±5,52	0,047
ИБС: стенокардия, стаж, лет	6,48±3,59	7,57±4,09	0,043
СД II типа, стаж, лет	4,88 ± 3,17	5,93 ± 4,05	0,044
Т6М, м	262,55±8,90	214,54±4,78	0,008
ШОКС, балл	5,87±0,27	6,62±0,18	0,028
ppTФР, нмоль/л	21,79±3,62	35,69±4,36	0,049
Железо, мкмоль/л	19,88±0,71	14,78±0,46	0,000
Ферритин, мг/л	178,19±8,47	56,93±2,48	0,000
КНТЖ, %	40,85±1,14	28,08±0,92	0,000
Гемоглобин, г/л	137,54±1,74	129,28±1,21	0,000
Гематокрит, %	39,24±0,59	37,13±0,35	0,002
Средний объем эритроцита, фл.	86,55±0,60	83,29±0,61	0,041
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	30,20±0,24	29,03±0,22	0,003
Цветовой показатель, ед.	0,90±0,00	0,87±0,00	0,016
Протромбиновый индекс, %	88,22±0,97	83,85±0,89	0,043
Общий белок, г/л	74,41±0,69	69,54±0,66	0,037
Триглицериды, ммоль/л	2,06±0,15	1,62±0,06	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,86±0,20	5,13±0,11	0,040
Левое предсердие, переднезадний размер, мм	37,88±0,90	44,33±1,00	0,037
Правый желудочек, размер, мм	26,63±0,38	28,17±0,31	0,006
МК-Пик А, м/с	0,54±0,06	0,39±0,03	0,034
СКФ ТК, м/с	0,12±0,00	0,11±0,00	0,027
MFI – общая астения, балл	12,84±0,42	13,98±0,27	0,030
MFI – физическая астения, балл	13,08±0,44	14,51±0,27	0,006
MFI – пониженная активность, балл	12,01±0,46	13,35±0,28	0,014
MFI – снижение мотивации, балл	10,83±0,35	12,19±0,24	0,003
MFI – психическая астения, балл	9,37±0,39	10,77±0,29	0,010
MFI – сумма, балл	58,15±1,87	64,82±1,23	0,004
HADS тревога, балл	6,40±0,43	7,66±0,27	0,016
HADS депрессия, балл	7,37±0,54	8,90±0,28	0,008
Гепсидин, нг/мл	0,23±0,18	0,29±0,21	0,035
Эритропоэтин, МЕ/мл	15,76±8,40	17,89±7,83	0,024

Таблица 2

Частота встречаемости IIб–III стадий ХСН, III–IV ФК ХСН, ХБП 3а–3б стадий и доли больных с ХСН с ДЖ и без ДЖ, получавших иАПФ, антиагреганты, антикоагулянты в анамнезе более 1 года

Table 2

Incidence of CHF stage IIb–III, CHF stage III–IV, CKD stages 3a–3b and proportion of patients who have been treated with ACEIs, antiaggregant agents, anticoagulants for more than 1 year in patients with CHF with and without ID

Показатель	Без дефицита железа, %	С дефицитом железа, %	Уровень значимости, p
ХСН, стадия по Василенко–Стражеско IIб–III	44	58	0,047
ХСН, ФК по NYHA III–IV	54	68	0,042
ХБП 3а–3б по СКД–EP1	35	49	0,044
Ингибиторы АПФ в анамнезе более 1 года	72	85	0,025
Антиагреганты в анамнезе более 1 года	39	51	0,047
Антикоагулянты в анамнезе более 1 года	22	39	0,020

Показатели, по которым установлен достоверный коэффициент корреляции (γ)

Table 3

Indicators used to establish a significant correlation with iron deficiency (gamma coefficient)

Показатель	Коэффициент γ	Уровень значимости, p
Возраст, лет	0,381	0,000
Вес, кг	-0,173	0,008
ХСН, стадия	0,363	0,001
ХСН ФК	0,358	0,001
ГБ стаж, лет	0,498	0,007
СД стаж, лет	0,469	0,003
ХБП, стадия	0,394	0,015
Ингибиторы АПФ в анамнезе более 1 года	0,423	0,002
ААГ в анамнезе более 1 года	0,403	0,006
НОАК в анамнезе более 1 года	0,404	0,003
Гепсидин, нг/мл	0,641	0,000
Эритропоэтин, МЕ/мл	0,451	0,001
Железо, мкмоль/л	-0,427	0,000
КНТЖ, %	-0,423	0,000
Гемоглобин, г/л	-0,294	0,000
Гематокрит, %	-0,246	0,000
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	-0,226	0,000
Цветовой показатель, ед.	-0,183	0,004
Триглицериды, ммоль/л	-0,403	0,005
Общий холестерин, ммоль/л	-0,157	0,015
Правый желудочек, размер, мм	0,217	0,002
МК-пик А, м/с	-0,440	0,006
MFI – общая астения, балл	0,200	0,003
MFI – физическая астения, балл	0,346	0,000
MFI – пониженная активность, балл	0,347	0,000
MFI – снижение мотивации, балл	0,230	0,000
MFI – психическая астения, балл	0,190	0,005
MFI – сумма, балл	0,418	0,000
HADS – тревога, балл	0,207	0,002
HADS – депрессия, балл	0,421	0,001

и ФК ХСН, стажем ГБ, СД, стадией ХБП, наличием анамнеза использования более 1 года иАПФ, антиагрегантов, антикоагулянтов, уровнем гепсидина, эритропоэтина, размером правого желудочка, выраженностью тревоги, депрессии и астении (суммарной и отдельных проявлений). Помимо этого установлены достоверные отрицательные корреляции между наличием ДЖ и концентрацией в крови железа, гемоглобина, коэффициентом насыщения трансферрина железом, гематокритом, средним содержанием гемоглобина в эритроците, цветовым показателем, уровнем триглицеридов, общего холестерина, максимальной скоростью позднего пика диастолического расслабления (Пик А).

Было произведено сопоставление показателей, имеющих достоверные корреляции с наличием ДЖ и параметров, по которым были установлены отличия в группах больных с ДЖ и без ДЖ (см. табл. 1, 2). Такая перекрестная проверка показала, что по всем показателям, имеющим достоверные корреляции с ДЖ (см. табл. 3), выявлены достоверные отличия в подгруппах больных с ДЖ и без ДЖ. Таким образом, определены показатели, для которых двумя методами статистики установлена достоверная ассоциация с ДЖ.

В частности, к таким показателям относятся возраст, антропометрические данные, тяжелая стадия и высокий функциональный класс ХСН, длительность стажа ГБ, СД II типа, более тяжелая стадия ХБП, анамнез приема больше 1 года иАПФ, антиагрегантов, антикоагулянтов, увеличение размера правого желудочка и уменьшение времени позднего диастолического наполнения. Кроме того, с дефицитом железа у больных с ХСН также ассоциированы более тяжелые проявления астении, тревоги и депрессии и некоторые лабораторные показатели: меньшие уровни железа, гемоглобина, гематокрита, КНТЖ, глюкозы, общего белка, общего холестерина, триглицеридов, среднего объема эритроцитов и большая концентрация гепсидина и эритропоэтина.

В проведенном исследовании установлено, что дефицит железа у больных с ХСН ассоциирован с большим количеством факторов, роль которых в развитии ДЖ не до конца понятна.

В первую очередь, это факторы, связанные с тяжестью ХСН: тяжелая стадия и высокий ФК ХСН, увеличение размера правого желудочка как проявление начальной стадии формирования дилатационной кардиомиопатии правого желудочка, уменьшение пика А, свидетельствующее о снижении

сократительной способности левого предсердия. В основе такой ассоциации ДЖ с тяжестью ХСН могут лежать нарушения питания у больных с тяжелой ХСН, отек слизистой кишечника, синдром мальабсорбции [8, 12, 13].

Установлена ассоциация длительного приема антиагрегантов, новых оральных антикоагулянтов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с развитием ДЖ. Влияние приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на развитие ДЖ может быть обусловлено снижением продукции эритропоэтина и увеличением образования гепсидина на этом фоне [8, 13, 14]. Длительный прием антиагрегантов и новых оральных антикоагулянтов может способствовать развитию ДЖ из-за более частых микрокровоотечений на их фоне [8, 12, 15].

Еще одной группой факторов, ассоциированных с ДЖ у больных с ХСН, является длительность анамнеза и тяжесть заболеваний, которые определяют развитие и тяжесть ХСН. К таким факторам относятся стаж гипертонической болезни, длительность СД II типа, тяжесть ХБП. К этой группе факторов можно отнести также более пожилой возраст (> 65 лет). Ранее роль возраста как фактора риска ДЖ отметили Y.D. Tang et al. [16] и I.S. Anand et al. [17]. Однако, как установлено в нашем исследовании, при наличии III–IV функционального класса ХСН и ГБ в анамнезе роль возраста существенно снижается. Таким образом, возраст сам по себе не является значимым фактором риска ДЖ у пациентов с ХСН.

Исследование выявило четкую связь разных проявлений астении, а также тревоги и депрессии у больных с ХСН с развитием ДЖ. Можно предполагать, что одним из механизмов такой ассоциации может быть активация симпатической нервной системы, сопровождающая тревогу, депрессию и астению. В пользу данной гипотезы свидетельствуют данные P. Moliner et al. [2], которые обнаружили достоверную связь у больных с ХСН между таким маркером активации симпатической нервной системы, как норадреналин, и маркерами метаболизма железа. В частности, они установили, что повышение уровня норадреналина у больных с ХСН способствует снижению насыщения трансферрина железом < 20% и повышению уровня растворимых рецепторов трансферрина. Следовательно, активация симпатической нервной системы способствует нарушению транспорта железа и повышению потребности в железе. Снижение уровня ферритина, т.е. запасов железа, у пожилых больных с депрессией выявили R. Stewart, V. Hirani [18].

Ассоциация ДЖ со сниженным уровнем общего холестерина, триглицеридов, протромбинового индекса, по-видимому, свидетельствует о роли нарушений функции печени в развитии ДЖ. Известно, что печень играет важную роль в метаболизме железа [19].

Взаимосвязь дефицита железа с повышенным уровнем гепсидина свидетельствует о роли воспаления в возникновении ДЖ у больных с ХСН. При

развитии воспаления концентрация гепсидина повышается и способствует нарушению высвобождения железа в кровь из желудочно-кишечного тракта и депонированию железа в макрофагах [8, 20].

В основе ассоциации ДЖ с более высоким уровнем эритропоэтина у больных с ХСН, по-видимому, лежит гипоксия тканей при дефиците железа, ведущая к повышенной продукции фактора, индуцированного гипоксией [21].

Выводы:

1. Дефицит железа у больных с хронической сердечной недостаточностью имеет ассоциации со многими клиническими факторами, в первую очередь, с тяжестью ХСН и длительностью таких коморбидных заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет II типа, тяжесть хронической болезни почек, возраст старше 65 лет и прием антиагрегантов, новых оральных антикоагулянтов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента более 1 года.

2. Дефицит железа ассоциирован с тяжестью астении, тревоги и депрессии.

3. Факторами риска дефицита железа у больных с ХСН являются снижение уровня железа в сыворотке крови, уменьшение коэффициента насыщения трансферрина железом, повышенный уровень гепсидина и эритропоэтина.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure / K. Kurz, L. Lanser, M. Seifert [et al.] // ESC Heart Failure. – 2020. – Vol. 7. – P.1880–1890.
2. Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? / P. Moliner, C. Enjuanes, M. Tajes [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8 (4). – P.e010887.
3. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study / J.M. Beattie, R. Khatib, C.J. Phillips, S.J. Williams // Open Heart. – 2020. – Vol. 7 (1). – P.e001153.
4. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives / E.A. Jankowska, S. von Haehling, S.D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (11). – P.816–829.
5. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency / S.D. Anker, J. Comin Colet, G. Filippatos [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P.2436.
6. Comorbidities in Heart Failure / H.H. van der Wal, V.M. van Deursen, P. van der Meer, A.A. Voors // Handb. Exp. Pharmacol. – 2017. – Vol. 243. – P.35–66.

7. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview / S. von Haehling, N. Ebner, R. Evertz [et al.] // JACC Heart Fail. – 2019. – Vol. 7 (1). – P.36–46.
8. Анемия и железodeficit у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, И.В. Канишева, В.В. Венжега // Кардиология. – 2019. – Т. 59 (4S). – С.4–20.
9. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29 (4). – P.277–314.
10. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 28 (1). – P.1–39.
11. ESC GUIDELINES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18 (8). – P.891–975.
12. Верткин, А.Л. Необходимость коррекции дефицита железа у пациентов, длительное время получающих антиагрегантную терапию / А.Л. Верткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. – 2012. – Т. 2. – С.23–28.
13. Стуклов, Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью / Н.И. Стуклов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13 (5). – С.651–660.
14. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction / A. Ishani, E. Weinhandl, Z. Zhao [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45 (3). – P. 391–399.
15. Silverberg, D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? / D. Silverberg, D. Wexler, D. Schwartz // International Journal of Molecular Sciences. – 2015. – Vol. 16 (12). – P.14056–14074.
16. Tang, Y.D. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease / Y.D. Tang, S.D. Katz, I.S. Anand // Rev. Cardiovasc. Med. – 2005. – Vol. 6, suppl 3. – P.13–21.
17. Anand, I.S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies / I.S. Anand, P. Gupta // Circulation. – 2018. – Vol. 138 (1). – P.80–98.
18. Stewart, R. Relationship Between Depressive Symptoms, Anemia, and Iron Status in Older Residents From a National Survey Population / R. Stewart, V. Hirani // Psychosomatic medicine. – 2012. – Vol. 74. – P.208–213.
19. Анемии / под ред. О.А. Рукавицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 250 с.
20. Роль гепсидина в формировании анемии хронических заболеваний и железodeficitной анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью в пожилом и старческом возрасте / Н.И. Соломахина, Е.С. Находнова, В.И. Ершов, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2018. – Т. 58 (3). – С.20–27.
21. Макарова, Н.А. Пути коррекции дисрегуляции эритропоэза при ишемической болезни сердца / Н.А. Макарова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91 (1). – С.28–31.

REFERENCES

1. Kurz K, Lanser L, Seifert M, Kosher F, Pözl G, Weiss G. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. ESC Heart Failure 2020; 7: 1880–1890. DOI: 10.1002/ehf2.12755
2. Moliner P, Enjuanes C, Tajés M, Cainzos-Achirica M, Lup J, Garay A, et al. Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? J Am Heart Assoc. 2019; 8 (4): e010887. DOI: 10.1161/JAHA.118.010887.
3. Beattie JM, Khatib R, Phillips CJ, Williams SJ. Iron deficiency in 78 805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study. Open Heart. 2020; 7 (1): e001153. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001153.
4. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. Eur Heart J. 2013; 34 (11): 816-829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs224.
5. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009; 361: 2436.
6. Van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer P, Voors AA. Comorbidities in Heart Failure. Handb Exp Pharmacol. 2017; 243: 35-66. DOI: 10.1007/164_2017_27.
7. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. JACC Heart Fail. 2019; 7 (1): 36-46. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.015
8. Vatuin NT, Taradin GG, Kanisheva IV, Venzhega VV. Anemija i zhelezodeficit u bol'nyh s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [Anemia and iron deficiency in patients with chronic heart failure]. Kardiologija [Cardiology]. 2019; 59 (4): 4-20.
9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016; 29 (4): 277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016; 28 (1): 1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
11. ESC GUIDELINES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2016; 18 (8): 891-975.
12. Vertkin AL, Skotnikov AS. Neobhodimost' korrekcii deficita zheleza u pacientov, dlitel'noe vremja poluchajushhih antiagregantnuju terapiju [The necessity to correct iron deficiency in patients receiving antiplatelet therapy for a long time]. Lechashhij vrach [Attending doctor]. 2012; 2: 23-28.
13. Stuklov NI. Deficit zheleza i anemija u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju [Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure]. Racional'naja

- farmakoterapija v kardiologiji [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2017; 13 (5): 651-660. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660
14. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (3): 391-399. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.038.
 15. Silverberg D, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16 (12): 14056–14074. DOI: 10.3390/ijms160614056
 16. Tang YD, Katz SD, Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2005; 6 (Suppl 3): 13-21.
 17. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018; 138 (1): 80-98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
 18. Stewart R, Hirani V. Relationship Between Depressive Symptoms, Anemia, and Iron Status in Older Residents From a National Survey Population. *Psychosomatic medicine*. 2012; 74. 208-13. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182414f7d.
 19. Rukavicyn OA. Anemii; 2-e izdanie [Anemias; 2nd edition]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2016; 250 p.
 20. Solomahina NI, Nahodnova ES, Ershov VI, Belenkov JuN. Rol' hepsidina v formirovanii anemii hronicheskikh zabojevanij i zhelezodeficitnoj anemii u bol'nyh s hronicheskoy serdečnoj nedostatočnost'ju v pozhilom i starchyem vozraste [The role of hepcidin in the formation of anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia in patients with chronic heart failure in old and senile age]. *Kardiologija [Cardiology]*. 2018; 58 (3): 20–27. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.1009.
 21. Makarova NA. Puti korrekcii dizreguljacji jerritropojeza pri ishemičkoj bolezni serdca [Ways of correcting erythropoiesis dysregulation in ischemic heart disease]. *Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]*. 2013; 91 (1): 28-31.

РЫНОК ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

ШЕЙХМАМБЕТОВА ЛИЛЯ НАРИМАНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-4481-2225; ассистент кафедры фармации Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295014, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, тел. +7(978)758-00-46, e-mail: lilya.rojz@mail.ru

ЕГОРОВА СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7671-3179; докт. фарм. наук, профессор, зам. директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8(843)521-44-96, e-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

ЕГОРОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4012-2523; канд. фарм. наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295000, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, тел. +7(978)859-48-60, e-mail: elena212007@rambler.ru

БЕКIROVA ЭЛЬВИРА ЮСУФОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4097-2376; канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295000, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, тел. +7(978)755-04-34, e-mail: elvira8300@mail.ru

Реферат. Введение. Сахарный диабет – одна из наиболее серьезных социальных проблем общественного здравоохранения. Основными патогенетическими факторами развития сахарного диабета II типа является снижение синтеза инсулина β -клетками островков Лангенгарса либо нарушение чувствительности инсулиновых рецепторов к инсулину, что приводит к высокому риску развития инсулинрезистентности и дисфункции β -клеток.

Цель исследования – изучение и анализ ассортимента лекарственных препаратов сахароснижающего действия, представленных на фармацевтическом рынке Республики Крым. **Материал и методы.** Материалом для проведения исследования послужил ассортимент сахароснижающих лекарственных средств, представленный в аптечной организации ООО «Аптека Мартана», специализирующейся на лекарственном обеспечении амбулаторных больных сахарным диабетом.

Результаты и их обсуждение. Большую долю в ассортименте сахароснижающих лекарственных средств специализированной аптечной организации занимают группы бигуанидов (25,5%), производных сульфонилмочевины (23,6%) и комбинированных пероральных гипогликемических средств (23%), среди которых наиболее часто встречается комбинированный лекарственный препарат, содержащий глибенкламид и метформин. Анализ сахароснижающих лекарственных средств по производителю позволил выявить преобладание на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов отечественного производства (52%). При этом препараты сахароснижающих лекарственных средств зарубежных производителей занимают 48% и импортируются в Российскую Федерацию 27 фирмами-производителями из 17 стран. Расчет индекса обновления и полноты использования ассортимента сахароснижающих лекарственных средств выявил высокие уровни данных показателей, что позволяет осуществлять лекарственное обеспечение пациентов с сахарным диабетом наиболее актуальными лекарственными препаратами с доказанной эффективностью и безопасностью.

Выводы. Фармацевтический рынок препаратов сахароснижающих лекарственных средств, представленных в Республике Крым, характеризуется достаточным ассортиментом и высокими показателями спроса на препараты различных групп, что обуславливает возможность проведения генерических замен в соответствии с возможностями и потребностями пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, пероральные сахароснижающие средства.

Для ссылки: Рынок пероральных сахароснижающих препаратов в Республике Крым / Л.Н. Шейхмамбетова, С.Н. Егорова, Е.А. Егорова, Э.Ю. Бекирова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С.35–41. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).35-41.

MARKET OF ORAL ANTIDIABETIC DRUGS IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

SHEIKHMAMBETOVA LILYA N., ORCID ID: 0000-0002-4481-2225; assistant of professor of the Department of pharmacy of Medical academy named after S.I. Georgievskiy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7, tel. +7(978)758-00-46, e-mail: lilya.rojz@mail.ru

EGOROVA SVETLANA N., ORCID ID: 0000-0001-7671-3179; D. Pharm. Sci., professor, deputy director for educational activities of Institute of pharmacy of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8(843)521-44-96, e-mail: svetlana.egorova@kazangmu.ru

EGOROVA ELENA A., ORCID ID: 0000-0003-4012-2523; C. Pharm. Sci., associate professor of the Department of basic and clinical pharmacology of Medical academy named after S.I. Georgievskiy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7, tel. +7(978)859-48-60, e-mail: elena212007@rambler.ru

BEKIROVA ELVIRA YU., ORCID ID: 0000-0003-4097-2376; C. Med. Sci., associate professor of the Department of dermatovenerology and cosmetology of Medical academy named after S.I. Georgievskiy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7, tel. +7(978)-755-04-34, e-mail: elvira8300@mail.ru

Abstract. Background. Diabetes mellitus is one of the most significant social problems of public health. The main pathogenetic factors in the development of type 2 diabetes mellitus are a decrease in insulin synthesis by β -cells of Langerhans islets or impaired insulin receptor sensitivity to insulin, which leads to a high risk of insulin resistance and β -cell dysfunction. **Aim.** The aim of the study was to investigate and analyze the assortment of hypoglycemic drugs

presented on the pharmaceutical market of the Republic of Crimea. **Material and methods.** Materials for the study served as a range of antidiabetic drugs presented in the pharmacy organization «Аптека Мартана» LLC, specializing in drug supply of outpatients with diabetes mellitus. **Results and discussion.** A large share in the assortment of hypoglycemic drugs of a specialized pharmacy organization is occupied by groups of biguanides (25,5%), sulfonyleurea derivatives (23,6%) and combined oral hypoglycemic agents (23%), among which the most widespread is the combined drug containing glibenclamide and metformin. Analysis of antidiabetic drugs by manufacturer revealed the prevalence of domestically produced drugs on the pharmaceutical market (52%). At the same time, antidiabetic drugs of foreign manufacturers occupy 48% and are imported into the Russian Federation by 27 manufacturers from 17 countries. Calculation of the index of renewal and completeness of use of the range of antidiabetic drugs revealed high levels of these indicators, which allows the provision of the most relevant medicines with proven efficacy and safety to patients with diabetes mellitus. **Conclusion.** The pharmaceutical market of hypoglycemic drugs presented in the Republic of Crimea is characterized by a sufficient assortment and high demand for drugs of different groups, which makes it possible to conduct generic substitutions in accordance with the capabilities and needs of patients.

Key words: diabetes mellitus, oral hypoglycemic drugs, assortment.

For reference: Sheikhmambetova LN, Egorova SN, Egorova EA, Bekirova EYu. Market of oral antidiabetic drugs in the Republic of Crimea. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 35-41. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).35-41.

Введение. Сахарный диабет (СД) – одна из наиболее серьезных социальных проблем общественного здравоохранения. По данным на 2019 г., количество пациентов с диагнозом СД в возрасте 20–79 лет во всем мире составило более 463 млн человек [1]. Отдельного внимания заслуживают пациенты детского возраста, у которых чаще всего наблюдается сахарный диабет I типа. Количество таких пациентов на конец 2019 г. составило 1,1 млн человек [2].

Длительное течение СД может приводить к развитию осложнений со стороны нервной системы, почек, сердечно-сосудистой системы, органов зрения и пищеварительной системы [3–5]. Лечение представленных осложнений основного заболевания требует дополнительных затрат системы здравоохранения, что в целом делает сахарный диабет одной из наиболее затратных нозологий (в 2019 г. расходы на лечение СД составили более 10% от общих расходов на систему здравоохранения в мире) [2].

Основными патогенетическими факторами развития СД II типа является снижение синтеза инсулина β-клетками островков Лангенгарса либо нарушение чувствительности инсулиновых рецепторов к инсулину, что приводит к высокому риску развития инсулинрезистентности и дисфункции β-клеток [1, 6–9]. Стандарты и клинические рекомендации лечения СД II типа включают в себя несколько основных групп пероральных сахароснижающих средств (ПССС): производные сульфонилмочевины, бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы α-глюкозидазы, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа [10, 11]. Представленные группы лекарственных средств могут применяться при СД в виде монотерапии или в комбинации с другими гипогликемическими средствами [12].

Выбор рациональной фармакотерапии для пациентов с сахарным диабетом способствует снижению рисков развития долгосрочных осложнений, гарантирует поддержание оптимального и сбалансированного уровня глюкозы в плазме крови, что позволяет улучшить комплаентность пациентов и качество их жизни.

Цель исследования – изучение и анализ ассортимента ПССС, представленных на фармацевтическом рынке Республики Крым.

Материал и методы. Материалом для проведения исследования послужил ассортимент лекарственных препаратов (ЛП) группы А10В [в соответствии с Анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификацией лекарственных средств], представленный в аптечной организации общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Аптека Мартана», специализирующейся на лекарственном обеспечении амбулаторных больных сахарным диабетом.

При проведении расчетов использовались экономико-статистические (сравнения, группировки, ранжирования) и маркетинговые методы анализа.

Методы проведения исследования включали в себя:

1. Анализ представленного ассортимента ПССС в соответствии с АТХ-классификацией лекарственных средств.

2. Анализ структуры ассортимента аптечной организации, характеризующийся соотношением долей отдельных групп к общему перечню ПССС.

3. Распределение ПССС, представленных на фармацевтическом рынке Республики Крым, по производителю ЛП (держателю регистрационного удостоверения).

4. Расчет степени обновления и полноты ассортимента ПССС в ООО «Аптека Мартана». Для проведения расчетов использовались данные официального сайта Государственного реестра лекарственных средств [13].

5. Расчет полноты использования ассортимента ПССС в ООО «Аптека Мартана».

6. Распределение представленных в аптечном учреждении ПССС по уровням доказательности их применения с целью проведения медикаментозной терапии у пациентов с СД II типа и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [14]. Распределение уровней доказательности представлено в *табл. 1*.

Результаты и их обсуждение. Проведенный нами анализ номенклатуры лекарственных средств, применяющихся при СД II типа и представленных в ООО «Аптека Мартана», по данным на май 2021 г.,

составил 94 торговых наименований. Распределение всей структуры ассортимента ПССС в соответствии с АТХ-классификацией лекарственных средств представлено в *табл. 2*.

Таблица 1

Уровни доказательности

Table 1

Levels of evidence

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Таблица 2

Структура ассортимента пероральных сахароснижающих средств в соответствии с АТХ-классификацией

Table 2

Structure of the range of oral antidiabetic drugs according to ATC classification

Код АТХ	Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ПССС (количество торговых наименований)	Доля отдельных ЛП (%) от общего количества ПССС	Доля отдельных групп ЛП (%) от общего количества ПССС
A10BA	Бигуаниды	Метформин (24)	25,5	25,5
A10BB	Производные сульфонилмочевины	Глимепирид (9)	9,6	23,6
		Гликлазид (9)	9,6	
		Глибенкламид (2)	2,2	
		Гликвидон (2)	2,2	
A10BF	Ингибиторы α -глюкозидазы	Акарбоза (1)	1,0	1,0
A10BG	Тиазолидиндионы	Пиоглитазон (3)	3,2	3,2
A10BH	Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP-4)	Алоглиптин (1)	1,0	8,2
		Вилдаглиптин (1)	1,0	
		Эвоглиптин (1)	1,0	
		Саксаглиптин (1)	1,0	
		Линаглиптин (1)	1,0	
		Ситаглиптин (2)	2,2	
		Гозоглиптин (1)	1,0	
A10BJ	Аналоги глюкагонподобных пептидов 1 (GLP-1)	Дулаглутид (1)	1,0	7,2
		Ликсисенатид (1)	1,0	
		Эксенатид (1)	1,0	
		Семаглутид (1)	1,0	
		Эксенатид (1)	1,0	
A10BK	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2)	Эмпаглифлозин (1)	1,0	4,0
		Ипраглифлозин (1)	1,0	
		Канаглифлозин (1)	1,0	
		Дапаглифлозин (1)	1,0	
A10BX	Другие гипогликемические препараты, кроме инсулинов	Репаглинид (4)	4,3	4,3
A10BD	Комбинации пероральных гипогликемических средств	Метформин+ситаглиптин (3)	3,2	23
		Метформин+вилдаглиптин (1)	1,0	
		Глибенкламид+метформин (9)	10,6	
		Метформин+саксаглиптин (1)	1,0	
		Дапаглифлозин+саксаглиптин (1)	1,0	
		Метформин+эмпаглифлозин (1)	1,0	
		Линаглиптин+эмпаглифлозин (1)	1,0	
		Алоглиптин+метформин (1)	1,0	
		Дапаглифлозин+метформин (1)	1,0	
Глимепирид+метформин (2)	2,2			

Большую долю в ассортименте ПССС специализированной аптечной организации занимают группы бигуанидов (25,5%), производных сульфонилмочевины (23,6%) и комбинированных пероральных гипогликемических средств (23%), среди которых наиболее часто встречается комбинированный ЛП, содержащий глибенкламид и метформин. Меньшее количество торговых наименований представлено группами ингибиторов дипептидилпептидазы (8,2%) и аналогами глюкагонподобных пептидов (7,2%). Единичными торговыми наименованиями в номенклатуре ПССС представлены группы ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера типа 2 (4%), меглитиниды (4,3%) и тиазолиндиндионы (3,2%). 1% от всего ассортимента изучаемой группы лекарственных средств занимают ингибиторы α -глюкозидазы 4.

Анализ лекарственных форм представленной группы ЛП позволил определить, что значительная часть ПССС (92,5%) выпускается в форме таблеток, значительно реже встречаются ЛП в форме растворов для подкожного введения (6,4%) и порошков для приготовления суспензии для подкожного введения (1%).

Вторым этапом анализа рынка ПССС, представленных на фармацевтическом рынке Республики Крым, являлось распределение их по стране-производителю (держателю регистрационного удостоверения). Результаты анализа выявили преобладание на фармацевтическом рынке ЛП отечественного производства (52%). При этом ПССС зарубежных держателей регистрационных удостоверений занимают 48% от всех представленных ПССС. На региональном уровне представлены ЛП, применя-

ющиеся для лечения СД II типа, импортируемые 27 фирмами-производителями из 17 стран.

Анализ рынка зарубежных производителей позволил выявить преобладание ЛП, произведенных в Соединенных Штатах Америки, Германии и Индии. Небольшую долю в ассортименте представляет продукция зарубежных стран, таких как Дания, Нидерланды, Франция, Италия и Пуэрто-Рико. Реже встречаются препараты, произведенные в Греции, Словении, Республике Кореи, Хорватии, Испании, Ирландии, Японии, Израиле, Швеции (рисунк).

Следующим этапом работы стал расчет степени обновления и полноты ассортимента ПССС в ООО «Аптека Мартана». Степень (индекс) обновления (Io) – это доля новых товаров, введенных в продажу в течение последнего пятилетия:

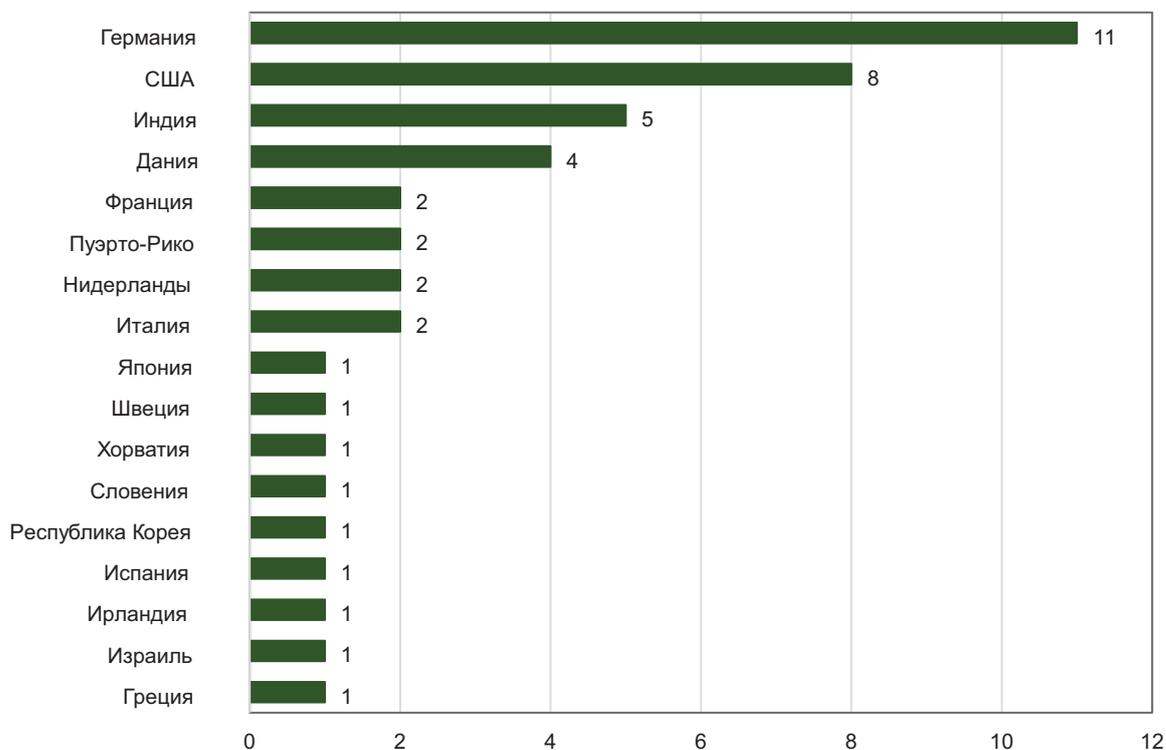
$$Io = m / M,$$

где m – количество наименований новых товаров;

M – общее количество наименований товаров в ассортименте аптеки [15].

Проведение анализа индекса обновления всей группы ПССС, представленных в ООО «Аптека Мартана», позволило определить, что 52 торговых наименования ЛП были зарегистрированы в Государственном реестре лекарственных средств в течение 2015–2020 гг., остальные ЛП (42 наименования) имеют дату регистрации ранее 2015 г. Расчет индекса обновления группы ПССС ($Io = 0,55$) свидетельствует о регулярном обновлении ассортимента сахароснижающих ЛП в ООО «Аптека Мартана».

Результаты расчета индекса обновления отдельных фармакотерапевтических групп ПССС, реализуемых в ООО «Аптека Мартана», представлены в табл. 3.



Количество торговых наименований ПССС, произведенных в отдельных странах
Number of trade names of oral hyperglycemic drugs produced in selected countries

Таблица 3

Индекс обновления фармакотерапевтических групп ПССС в ООО «Аптека Мартана»

Table 3

The index of updating the pharmacotherapeutic groups of oral antidiabetic drugs in LLC «Apteka Martana»

Фармакотерапевтическая группа	Индекс обновления
Бигуаниды	0,54
Производные сульфонилмочевины	0,73
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP-4)	0,38
Аналоги глюкагонподобных пептидов 1 (GLP-1)	0,57
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (SGLT2)	0,50
Другие гипогликемические препараты, кроме инсулинов	0,25
Комбинации пероральных гипогликемических средств	0,67

Произведенный расчет позволил определить, что наиболее обновленный ассортимент характерен для производных сульфонилмочевины ($I_o=0,73$) и комбинированных пероральных гипогликемических средств ($I_o=0,67$), что может свидетельствовать о высоком спросе на ЛП представленных групп. Среднее значение степени обновления ассортимента ПССС характерно для бигуанидов ($I_o=0,54$), аналогов глюкагонподобных пептидов 1 ($I_o=0,57$) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера типа 2 ($I_o=0,5$). Низкие показатели индекса обновления наблюдались у групп ингибиторов дипептидилпептидазы 4 и других гипогликемических препаратов.

Результаты расчета I_o позволили выявить группы ПССС с очень низкими показателями (ингибиторы α -глюкозидазы и тиазолидиндионы). Дата государственной регистрации представителей перечисленных групп, указанная в Государственном реестре лекарственных средств, не превышает 2015 г.

Дальнейшим этапом анализа регионального рынка ПССС стал расчет показателя полноты ассортимента. Данный показатель характеризуется соотношением количества ПССС, представленном на фармацевтическом рынке Республики Крым (ООО «Аптека Мартана»), к ассортименту ПССС, имеющихся на фармацевтическом рынке РФ. В качестве источника данных о ЛП, доступных на фармацевтическом рынке страны, был использован Государственный реестр лекарственных средств России. Показателем полноты ассортимента является коэффициент полноты (K_p), который рассчитывается по формуле:

$$K_p = \frac{P_{\text{факт.}}}{P_{\text{баз.}}}$$

где $P_{\text{факт.}}$ – количество наименований лекарственных форм одного ЛП или одной фармакотерапевтической группы (ПССС), имеющиеся в наличии в исследуемом аптечном учреждении;

$P_{\text{баз.}}$ – количество наименований лекарственных форм одного ЛП или одной фармакотерапевтической группы, разрешенных к применению в стране [16].

В теории коэффициент полноты ассортимента должен быть равен значению 1,0. Однако в реаль-

ных условиях данный показатель представлен более низкими значениями и, в зависимости от объема работы аптеки, спроса на лекарственные средства или фармакотерапевтические группы, находится в пределах 0,4–0,8 [17]. Коэффициент полноты ассортимента ПССС, представленный в ООО «Аптека Мартана», равен 0,47, что свидетельствует об удовлетворительной полноте ассортимента ЛП для лечения пациентов с сахарным диабетом II типа, однако возможности к расширению ассортимента представленных пероральных гипогликемических средств также имеются.

Изучение полноты использования ассортимента ЛП, применяющихся при СД II типа, проводилось с использованием показателя π . Данный показатель характеризует степень использования ассортимента аптечного предприятия за определенный период времени и рассчитывается по формуле:

$$\pi = a/A \times 100\%,$$

где a – количество наименований ЛП ПССС, пользующихся спросом в аптечной организации за исследуемый период времени;

A – количество наименований ЛП ПССС, имеющихся в ассортименте аптечной организации.

В ООО «Аптека Мартана» коэффициент полноты использования ассортимента в 2020 г. составил 75%, что свидетельствует о том, что большая часть ассортимента в ООО «Аптека Мартана» пользуется спросом.

Распределение представленных в аптечной организации ПССС по уровням доказательности их применения с целью проведения медикаментозной терапии у пациентов с сахарным диабетом II типа и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском проводилось в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) (2019). Распределение отдельных групп пероральных гипогликемических средств по уровням доказательности представлено в табл. 4 [14].

Таблица 4

Распределение пероральных сахароснижающих средств по уровню достоверности доказательств у пациентов с сахарным диабетом II типа с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском в ООО «Аптека Мартана»

Table 4

Distribution of oral hypoglycemic drugs by level of evidence in patients with type II diabetes mellitus with high or very high cardiovascular risk in LLC «Apteka Martana»

Группы лекарственных пероральных гипогликемических средств	Уровень достоверности доказательств
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2	A
Аналоги глюкагонподобного пептида 1	A
Бигуаниды	C
Тиазолидиндионы	A
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4	B

Изучение распределение ПССС, представленных в ООО «Аптека Мартана», по уровню достоверности доказательств эффективности медикаментозной терапии у пациентов с сахарным диабетом II типа и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском позволило выявить, что 14,9% ассортимента специализированной аптеки относится к препаратам с высоким уровнем достоверности доказательств «А», 8,5% ассортимента – к препаратам с уровнем доказательности «В», 25,5% – с уровнем доказательности «С». Производные сульфонилмочевины, доля которых в аптечной организации составляет 23,6%, не были включены в соответствующие рекомендации, так как результаты многочисленных исследований подтвердили, что препараты сульфонилмочевины более эффективны в отношении снижения сердечно-сосудистого риска, чем модификация образа жизни, но менее эффективны по сравнению с препаратами группы бигуанидов [18–20].

Выводы:

1. На фармацевтическом рынке Республики Крым (специализированная аптечная организация ООО «Аптека Мартана») представлено 94 торговых наименования пероральных гипогликемических ЛП, рекомендованных к применению у пациентов с сахарным диабетом II типа. Наибольшую часть ассортимента при этом составляют группы производных сульфонилмочевины, бигуанидов и различные комбинации ПССС.

2. В структуре зарубежных поставок пероральных гипогликемических средств ведущее место занимают Германия (11,7% от общего количества представленных на рынке ПССС), США (8,5%) и Индия (5,3%). 52% рынка ПССС представлено ЛП отечественного производства в таблетированной лекарственной форме.

3. В результате расчетов индекса обновления и полноты использования ассортимента ПССС, представленных на фармацевтическом рынке Республики Крым, установлены высокие уровни данных показателей, что позволяет осуществлять лекарственное обеспечение пациентов с сахарным диабетом наиболее актуальными ЛП с доказанной эффективностью и безопасностью, имея возможность при этом проводить генерические замены в соответствии с возможностями и потребностями пациентов.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead / R. Khursheed, S.K. Singh, S. Wadhwa

[et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2019. – Vol. 862. – P.172625. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172625.

2. IFD Diabetes atlas. – 9th edition. – 2019. – URL: <https://diabetesatlas.org/en/>
3. Wong, C.Y. Potential of insulin nanoparticle formulations for oral delivery and diabetes treatment / C.Y. Wong, H. Al-Salami, C.R. Dass // J. Control Release. – 2017. – Vol. 264. – P.247–275. – DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.003.
4. Padhi, S. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics / S. Padhi, A.K. Nayak, A. Behera // Biomed Pharmacother. – 2020. – Vol. 131. – P.110708. – DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110708.
5. Grover M. Recent advances in drug delivery systems for anti-diabetic drugs: a review / M. Grover, P. Utreja // Curr. Drug. Deliv. – 2014. – Vol. 11 (4). – P.444–457. – DOI: 10.2174/1567201811666140118225021.
6. Insights on the current status and advancement of diabetes mellitus type 2 and to avert complications: An overview / I.M. Chung, G. Rajakumar, U. Subramanian [et al.] // Biotechnol. Appl. Biochem. – 2020. – Vol. 67 (6). – P.920–928. – DOI: 10.1002/bab.1853.
7. TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline / K.C. Copeland, P. Zeitler, M. Geffner [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (1). – P.159–167. – DOI: 10.1210/jc.2010-1642.
8. Rangel, É.B. Micro- and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus: Preclinical and Clinical Studies / É.B. Rangel, C.O. Rodrigues, J.R. de Sá // J. Diabetes Res. – 2019. – Vol. 2019. – P.2161085. – DOI: 10.1155/2019/2161085.
9. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults / L. Lipscombe, G. Booth, S. Butalia [et al.] // Can. J. Diabetes. – 2018. – Vol. 42 (1). – P.S88–S103. – DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.034.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.]; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2019. – № 22 (1S1). – С.1–144. – URL: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.10.2020 № 1054н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при сахарном диабете II типа».
12. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management / A. Chaudhury, C. Duvoor, V.S. Reddy Dendi [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2017. – Vol. 8. – P.6. – DOI: 10.3389/fendo.2017.00006.
13. Государственный реестр лекарственных средств России. – URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 28.06.2021).
14. Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям 2019 / F. Cosentino, P.J. Grant, V. Aboyans [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (4). – С.3839. – URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3839>
15. Сидуллин, А.Ю. Структурный анализ ассортимента лекарственных средств, применяемых при детоксикационной терапии в наркологии на региональном уровне (на примере Республики Татарстан) / А.Ю. Сидуллин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 11 (5). – С.964–969. – URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33234> (дата обращения: 28.06.2021).
16. Экономика фармации. Организация деятельности аптеки. – URL: http://copharmacia.ru/publ/farmaceuticheskij_

marketing/marketing_osnovy/osnovnye_pokazateli_assortimenta_aptechnoj_organizacii/15-1-0-1104 (дата обращения: 28.06.2021).

17. Герасименко, Н.М. Подход к оценке конкурентного положения торговой организации через выведение рациональности ассортимента / Н.М. Герасименко, Т.А. Торопова // Современная экономика: проблемы, тенденции, перспективы. – 2013. – № 9. – С.170–188.
18. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352(9131). – P.854–865.
19. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trial / R.D. Varvaki, P.L. Catani, R.L. Reck [et al.] // *PLoS Med*. – 2016. – Vol. 13 (4). – P.e1001992. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1001992.
20. CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial / J. Rosenstock, S.E. Kahn, O.E. Johansen [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322 (12). – P.1155–1166. – DOI: 10.1001/jama.2019.13772.

REFERENCES

1. Khursheed R, Singh SK, Wadhwa S, et al. Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead. *Eur J Pharmacol*. 2019; 862: 172625. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172625.
2. IFD Diabetes atlas. 9th edition 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/en/>
3. Wong CY, Al-Salami H, Dass CR. Potential of insulin nanoparticle formulations for oral delivery and diabetes treatment. *J Control Release*. 2017; 264: 247-275. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.003.
4. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131: 110708. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110708.
5. Grover M, Utreja P. Recent advances in drug delivery systems for anti-diabetic drugs: a review. *Curr Drug Deliv*. 2014; 11 (4): 444-457. DOI: 10.2174/1567201811666140118225021.
6. Chung IM, Rajakumar G, Subramanian U, et al. Insights on the current status and advancement of diabetes mellitus type 2 and to avert complications: An overview. *Biotechnol Appl Biochem*. 2020; 67 (6): 920-928. DOI: 10.1002/bab.1853.
7. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (1): 159-167. DOI: 10.1210/jc.2010-1642.
8. Rangel ÉB, Rodrigues CO, de Sá JR. Micro- and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus: Preclinical and Clinical Studies. *J Diabetes Res*. 2019; 2019: 2161085. DOI: 10.1155/2019/2161085.
9. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2018; 42 (1): S88-S103. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.10.034.
10. Dedov II, Shestakova MV, Majorov Ayu, ed. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym

saharnym diabetom [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. *Sakharni diabet [Diabetes mellitus]*. 2019; 22 (1S1): 1-144. DOI: 10.14341/DM221S1.

11. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 01.10.2020 № 1054n «Ob utverzhdenii standartov medicinskoj pomoshchi vzroslym pri sahornom diabete 2 tipa» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 01.10.2020 No. 1054n «On approval of standards of medical care for adults with type 2 diabetes mellitus»].
12. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 6. DOI: 10.3389/fendo.2017.00006.
13. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Rossii [State Register of Medicines of Russia]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 Rekomendatsii YeSC/EASD po sahornomu diabētu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabollevaniyam [2019 ESC / EASD Guidelines for Diabetes Mellitus, Prediabetes and Cardiovascular Disease]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal [Russian journal of cardiology]*. 2020; 25 (4): 3839. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839
15. Sidullin AYU. Strukturnyj analiz assortimenta lekarstvennyh sredstv, primenyaemyh pri detoksikacionnoj terapii v narkologii na regional'nom urovne (na primere Respubliki Tatarstan) [Structural analysis of the range of drugs used in detoxification therapy in narcology at the regional level (on the example of the Republic of Tatarstan)]. *Fundamental'nye issledovaniya [Basic research]*. 2013; 11 (5): 964-969.
16. Ekonomika farmacii; Organizaciya deyatelnosti apteki [Economics of Pharmacy. Organization of pharmacy activities]. URL: copharmacia.ru/publ/farmaceuticheskij_marketing/marketing_osnovy/osnovnye_pokazateli_assortimenta_aptechnoj_organizacii/15-1-0-1104.
17. Gerasimenko NM, Toropova TA. Podhod k ocenke konkurentnogo polozheniya torgovoj organizacii cherez vyvedenie racional'nosti assortimenta [Approach to assessing the competitive position of a trade organization through the derivation of the rationality of the assortment]. *Sovremennaya ekonomika: problemy, tendencii, perspektivy [Modern economy: problems, trends, prospects]*. 2013; 9: 170-188.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352 (9131): 854-865.
19. Varvaki RD, Catani PL, Reck RL, et al. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med*. 2016; 13 (4): e1001992. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001992.
20. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322 (12): 1155-1166. DOI: 10.1001/jama.2019.13772.

ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЧАСТОТУ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПОСЛЕДСТВИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

ЯНОВСКИЙ КОНСТАНТИН ГЕННАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2355-4407; аспирант кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, e-mail: yanovsky.endokrd@yandex.ru

Реферат. Введение. Сахарный диабет II типа имеет множество негативных факторов, влияющих на течение инфаркта миокарда, среди которых как метаболические показатели (уровень гликированного гемоглобина, показатели липидного спектра), так и неврологические (тяжесть диабетической полинейропатии, в том числе и кардиальной автономной нейропатии). **Цель исследования** – оценка влияния альфа-липоевой кислоты на частоту и последствия инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической полинейропатией. **Материал и методы.** В исследуемую группу было включено 100 человек в возрасте от 60 до 75 лет с имеющимся диагнозом сахарного диабета, установленным на основании имеющихся документов, и инфарктом миокарда, установленным на основании клинических проявлений, повышения уровня креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы-МВ, тропонина-Т, наличия элевации сегмента ST и зубца Q на электрокардиограмме, проведенной по стандартному протоколу в 12 отведениях. В качестве терапии инфаркта миокарда у всех пациентов использовались стрептокиназа, зифеноприл, метопролол XR, аторвастатин, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота. В качестве терапии сахарного диабета применялись растворимый инсулин (возулим), инсулин средней продолжительности действия (ринсулин НПХ). Протокол исследования: первое обследование включало оценку клинических симптомов инфаркта миокарда и диабетической полинейропатии по шкале NSS, выполнялось стандартное ЭКГ, ЭхоКГ по стандартному протоколу, фракция выброса составил более 55%, но для дальнейшего статистического анализа принималась равной 55%. Оценивалась сократительная способность сердца, наличие признаков гипертрофии миокарда, нарушения ритма. Проводились пробы Вальсальвы и 30:15 для оценки функционального состояния сердца. Лабораторное обследование включало в себя исследование уровня креатинфосфокиназы-МВ, тропонина-Т, контроль гликемии (гликемический профиль), оценка уровня HbA1C, липидного спектра. Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10, Microsoft Excel 2010. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Применение альфа-липоевой кислоты в комплексе со стандартным лечением инфаркта миокарда и поддержанием целевых уровней гликемии приводит к улучшению функциональных показателей миокарда, метаболических показателей углеводного и частично липидного обмена, снижению частоты нарушений ритма. Также увеличивается средний показатель фракции выброса. Результаты подтверждают возможность назначения альфа-липоевой кислоты пациентам с инфарктом миокарда и сахарным диабетом II типа, сопровождающимся диабетической полинейропатией. **Выводы.** Установлено что раннее назначение альфа-липоевой кислоты у пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической полинейропатией приводит к улучшению функциональных показателей сердца, снижает частоту появления нарушений ритма. Также отмечается улучшение показателей липидного и углеводного обмена, что также может оказывать положительное влияние на течение и последствия инфаркта миокарда у данных пациентов.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, инфаркт миокарда, сахарный диабет II типа, диабетическая полинейропатия.

Для ссылки: Яновский, К.Г. Влияние альфа-липоевой кислоты на частоту осложнений и последствия инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической полинейропатией / К.Г. Яновский // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С. 42–47. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).42-47.

THE EFFECT OF ALPHA-LIPOIC ACID ON THE INCIDENCE OF COMPLICATIONS AND CONSEQUENCES OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS AND DIABETIC POLYNEUROPATHY

YANOVSKY KONSTANTIN G., ORCID ID: 0000-0002-2355-4407; postgraduate student of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, e-mail: yanovsky.endokrd@yandex.ru

Abstract. Background. Type II diabetes mellitus poses numerous negative factors affecting the course of myocardial infarction, including both metabolic indicators (glycated hemoglobin levels, lipid spectrum indicators) and neurological factors (severity of diabetic polyneuropathy, including cardiac autonomic neuropathy). **Aim.** The aim of the study was to evaluate the effect of alpha-lipoic acid on the incidence and consequences of myocardial infarction in patients with type II diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy. **Material and methods.** The study group included 100 people aged 60–75 years old with the existing diagnosis of diabetes mellitus determined according to available documents and myocardial infarction determined according to clinical manifestations, increased levels of CPK, CPK-MB, Troponin-T,

presence of ST-segment elevation and Q-wave on ECG performed according to the standard protocol in 12 leads. Streptokinase, zofenopril, metoprolol XR, atorvastatin, clopidogrel, and acetylsalicylic acid were used as therapy for myocardial infarction in all patients. Soluble insulin (Vozulim), and medium-acting insulin (Rinsulin NPX) were used as therapy for diabetes mellitus. Study protocol: First examination included assessment of clinical symptoms of myocardial infarction and diabetic polyneuropathy by NSS scale, standard ECG was performed, ECHO-CG was performed according to standard protocol, ejection fraction over 55% for further statistical analysis was taken as equal to 55%. Cardiac contractility, signs of myocardial hypertrophy and rhythm disturbances were assessed. Valsalva and 30:15 tests were performed to assess the functional state of the heart. Laboratory examination included CPK MB, Troponin-T level, glycemic control (glycemic profile), HbA1C level, and lipid spectrum assessment. The obtained data were processed using Statistica 10 program, and Microsoft Excel 2010. The differences were considered statistically significant at $p < 0,05$. **Results and discussion.** Application of alpha-lipoic acid in combination with standard treatment of myocardial infarction and maintenance of target glycemic levels leads to improvement of functional myocardial parameters, metabolic parameters of carbohydrate and partially lipid metabolism, as well as to reduction of rhythm disturbances incidence. The mean ejection fraction index increases as well. The results confirm the possibility of prescribing alpha-lipoic acid to patients with myocardial infarction and type II diabetes associated with diabetic polyneuropathy. **Conclusion.** It was established that early administration of alpha-lipoic acid in patients with type II diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy leads to improvement of functional heart parameters, and reduces the incidence of rhythm disturbances. Improvement of lipid and carbohydrate metabolism was also noted, which may also have a positive effect on the course and consequences of myocardial infarction in these patients.

Key words: alpha-lipoic acid, myocardial infarction, type II diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy.

For reference: Yanovsky KG. The effects of alpha-lipoic acid on the incidence of complications and consequences of myocardial infarction in patients with type II diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 42-47. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).42-47.

Введение. Сахарный диабет является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире. Согласно данным Международной диабетической федерации, к 2045 г. количество людей с данным заболеванием составит около 700 млн [1]. Сахарный диабет в значительной степени усугубляет тяжесть течения сердечно-сосудистых заболеваний и негативно влияет на прогноз таких больных. Многие ученые относят сахарный диабет II типа к сердечно-сосудистым заболеваниям [2]. При этом в патогенезе сахарного диабета (СД) II типа и его осложнений огромную роль играет инсулинрезистентность, приводящая к хронической гипергликемии и нарушениям липидного, белкового, углеводного обменов [3]. С другой стороны, важным фактором является окислительный стресс, приводящий к дисфункции эндотелия [4].

Широко известно, что гипергликемия является независимым фактором риска, ухудшающим прогноз у пациентов с инфарктом миокарда [5]. Также известно, что свободные жирные кислоты снижают выраженность инсулинопосредованной вазодилатации и продукции оксида азота [6]. А высокие показатели холестерина и триглицеридов ведут к повышенному риску сердечно-сосудистых происшествий как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него [7].

Исходя из вышеизложенного, препарат, который может влиять на эти параметры, может оказать положительный эффект на последствия данных нарушений. Таким препаратом может стать альфа-липоевая (тиоктовая) кислота. Она обладает антиоксидантным эффектом, тормозит процессы гликолизогенеза и кетогенеза, замедляет процессы гликирования белков, а также улучшает усвоение глюкозы клетками и участвует в поддержании стабильного уровня глюкозы в крови. Альфа-липоевая кислота обладает положительным липотропным эффектом, что смещает липидный спектр к ненасыщенным жирным кислотам, снижает уровень общего холестерина и насыщенных жирных кислот

[8]. Еще в 2000 г. работа G. Коçак выявила снижение холестерина и триглицеридов у лабораторных животных на фоне применения тиоктовой кислоты [9]. В 2014 г. была опубликована работа M.N. Stankovic, продемонстрировавшая снижение содержания свободных жирных кислот у пациентов под воздействием альфа-липоевой кислоты [10].

Кардиальная автономная нейропатия, являясь одним из осложнений сахарного диабета, также служит причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, вследствие появления безболевой ишемии, летальных нарушений ритма, тахикардии, сбоев в регуляции артериального давления [11, 12]. Представляет интерес, что, по данным некоторых исследований, периферическая нейропатия достоверно связана с ростом сердечно-сосудистых рисков [13]. Это особенно важно, так как есть исследования, которые демонстрируют, что распространенность диабетической нейропатии у пациентов с впервые выявленным СД может достигать 59,6% в зависимости от региона [14, 15]. А распространенность автономной кардиальной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом, выявленным впервые, может достигать до 15,6% в зависимости от методов диагностики [16].

Основной областью применения альфа-липоевой кислоты в эндокринологии является лечение диабетической нейропатии. Имеется ряд исследований, посвященных влиянию тиоктовой кислоты на кардиальную автономную нейропатию. Исследования DEKAN и R. Pop-Busui (2017), изучавшие возможные эффекты альфа-липоевой кислоты на течение кардиоваскулярной автономной нейропатии, показали безопасность применения тиоктовой кислоты. Довольно скромный терапевтический эффект может быть обусловлен недостаточным количеством исследуемых (суммарно 61 пациент) [17]. В работе Ю.С. Канорской (2011) отмечается эффективность альфа-липоевой кислоты в противорецидивной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и СД II типа [18].

Представляют интерес работы, посвященные другим эффектам альфа-липовой кислоты. Так, несколько исследований, проведенных на крысах *in vivo*, продемонстрировали возможность избежать некроза и дальнейшего апоптоза кардиальных миоцитов, что привело к сокращению размеров инфаркта миокарда на 41,5% [19, 20], а также привело к снижению частоты проявления постинфарктной аритмии [21]. Еще в одном исследовании подчеркивался потенциал тиоктовой кислоты в регенеративной терапии при заболеваниях сердца. Это связано с ее стимулирующим действием на дифференцировку кардиомиоцитов [22].

Стоит отметить, что, несмотря на положительное влияние тиоктовой кислоты на факторы, ухудшающие прогноз у пациентов с инфарктом миокарда, исследований по изучению ее влияния на частоту развития осложнений инфаркта миокарда не проводилось. К числу таких осложнений относят: острую сердечную недостаточность, кардиогенный шок, появление летальных и нелетальных аритмий, тромбоз ветвей легочной артерии, летальный исход, рецидив ОКС, постинфарктный кардиосклероз. Ввиду малого количества исследований на людях с нарушениями углеводного обмена, посвященных данной тематике, изучение влияния альфа-липовой кислоты на динамику лабораторных и инструментальных маркеров инфаркта миокарда является актуальным и обоснованным.

Материал и методы. В исследуемую группу было включено 100 человек в возрасте от 60 до 75 лет с диагнозом: сахарный диабет, установленный на основании имеющихся документов, и инфаркт миокарда, установленный на основании клинических проявлений, повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК), МВ-фракции КФК, тропонина-Т, наличия элевации сегмента ST и зубца Q на электрокардиограмме (ЭКГ).

В качестве терапии инфаркта миокарда у всех пациентов использовались стрептокиназа, зеофеноприл, метопролол XR, аторвастатин, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота. В качестве терапии сахарного диабета применялись растворимый инсулин (возулим), инсулин средней продолжительности действия (ринсулин НПХ). Дозы вводимого инсулина определялись целевой гликемией 7–11 ммоль/л.

В качестве критериев исключения были выбраны следующие факторы: наличие наркотической, алкогольной или другой зависимости, клапанных пороков сердца, эндокардита, врожденных пороков, гемодинамически значимых аритмий, повторного инфаркта миокарда. Также в исследование не включались пациенты с абсолютными противопоказаниями к назначаемым препаратам, пациенты с диабетической нефропатией 4–5-й ст., ретинопатией III стадии, с ампутированными конечностями. Пациенты с онкологическими заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III стадии IV функционального класса, артериальной гипертензией 3-й степени также были исключены. Исследование одобрено этическим комитетом Кубанского ГМУ Минздрава России. Всем пациентам была разъяснена процедура участия в исследова-

нии и подписано добровольное информированное согласие.

В ходе исследования у всех пациентов на основании шкалы NSS (Neural Symptom Score) были выявлены признаки диабетической полинейропатии. Далее, путем рандомизации методом квадратов, были выделены две группы. Пациентам в группе 1 была дополнительно к получаемому лечению назначена тиоктовая кислота в дозировке 600 мг внутрь 1 раз в сут в течение 3 мес. Всем пациентам помимо вышеуказанных обследований было проведено исследование липидного спектра, гликированного гемоглобина, выполнены ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), проведены пробы на наличие кардиальной автономной нейропатии. Данные исследования проводились исходно и через 3 мес лечения. Полученные данные представлены в *табл. 1*.

Было сформировано две группы. В группу 1 вошли 20 мужчин и 30 женщин, средний возраст составил (65,2±3,28) года, средний уровень гликированного гемоглобина – (7,89±0,8)%, средний уровень общего холестерина – (4,55±0,93) ммоль/л. Средний балл по шкале оценки неврологической симптоматики (NSS) составил (5,2±1,98) балла. Уровень кардиального тропонина-Т в среднем составил (24,08±7,53) нг/мл. Средний уровень коэффициента Вальсальвы составил 1,518±0,1, а коэффициент пробы 30:15 – 1,338±0,1. Фракция выброса составила (50,92±6,37)%. В группу 2 (контрольная) вошли 27 мужчин и 23 женщины, средний возраст составил (65,6±3,08) года, средний уровень гликированного гемоглобина – (8,02±0,77)%, средний уровень общего холестерина – (4,77±0,95) ммоль/л. Средний балл по шкале оценки неврологической симптоматики (NSS) составил (4,73±2,56) балла. Уровень кардиального тропонина-Т в среднем составил (21,57±6,39) нг/мл. Средний уровень коэффициента Вальсальвы со-

Таблица 1

Характеристики групп на стационарном этапе

Table 1

Characteristics of groups at the stationary stage

Показатель	Группа 1	Группа 2
Возраст, лет	65,2±3,28	65,6±3,08
Мужчины, чел.	20	27
Женщины, чел.	30	23
HbA1c, %	7,89±0,8	8,02±0,77
ОХ, ммоль/л	4,55±0,93	4,77±0,95
ТГ, ммоль/л	1,94±0,38	2,0±0,36
ЛПНП, ммоль/л	3,04±0,54	3,05±0,55
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,24	1,23±0,2
NSS, балл	5,2±1,98	4,73±2,56
Тропонин-Т, нг/мл	24,08±7,53	21,57±6,39
К.В.	1,518±0,1	1,508±0,11
30:15	1,338±0,1	1,349±0,12
ФВ, %	50,92±6,37	49,51±7,63

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; NSS – Neural symptom score, шкала неврологических симптомов полинейропатии; ОХ – общий холестерин; К.В. – коэффициент Вальсальвы; 30:15 – коэффициент пробы 30:15; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ФВ – фракция выброса.

ставил $1,508 \pm 0,11$, а коэффициент пробы 30:15 – $1,349 \pm 0,12$. Фракция выброса в контрольной группе составила $(49,51 \pm 7,63)\%$. Сформированные группы получились однородными по исследуемым параметрам. Для оценки однородности групп использовался знакоранговый критерий, для оценки изменений параметров после лечения использовался W-критерий Уилкоксона, для оценки распространенности осложнений инфаркта миокарда до и после лечения использовался критерий Мак-Немара.

Результаты и их обсуждение. Данные групп через 3 мес после начала исследования представлены в *табл. 2*.

Таким образом, средний уровень гликированного гемоглобина на фоне получаемого лечения достоверно снизился в обеих группах до $6,89\%$ ($T\bar{z}/T_k=20,5/152$; $p<0,05$) и до $7,15\%$ ($T\bar{z}/T_k=54,5/152$; $p<0,05$) соответственно. Однако у пациентов в 1-й группе снижение гликированного гемоглобина оказалось более выраженным, разница составила $0,26\%$ ($T\bar{z}/T_k=149/152$; $p<0,05$). Показатели общего холестерина также продемонстрировали снижение в обеих группах: $3,9$ ммоль/л ($T\bar{z}/T_k=142/152$; $p<0,05$) для 2-й группы и $3,24$ ммоль/л ($T\bar{z}/T_k=44/152$; $p<0,05$) для 1-й группы. Влияние препарата на другие показатели липидного спектра не подтвердилось,

изменения не были достоверны и находились в пределах статистической погрешности.

В 1-й группе отмечается достоверное снижение симптомов полинейропатии. У пациентов, получавших тиоктовую кислоту, средний балл по шкале NSS снизился до $3,2$ ($T\bar{z}/T_k=6/101$; $p<0,05$), тогда как во 2-й группе достоверного снижения замечено не было, а средний балл составил $5,26$ ($T\bar{z}/T_k=147,5/91$; $p>0,05$).

Стоит отметить положительный эффект альфа-липовой кислоты на миокард. Так, отмечен достоверный прирост коэффициента Вальсальвы в группе пациентов, получавших препарат, на $0,054$ ($T\bar{z}/T_k=134,5/140$; $p<0,05$) и коэффициента 30:15 на $0,05$ ($T\bar{z}/T_k=142/152$; $p<0,05$). Во 2-й группе прирост коэффициента Вальсальвы составил $0,014$ ($T\bar{z}/T_k=208/152$; $p>0,05$), а коэффициент 30:15 уменьшился на $0,025$ ($T\bar{z}/T_k=180/152$; $p>0,05$). Помимо этого в 1-й группе фоновый уровень тропонина-T достоверно ниже: $11,57$ нг/мл против $18,75$ нг/мл ($T\bar{z}/T_k=98/152$; $p<0,05$). Особый интерес представляет достоверное увеличение фракции выброса в исследуемой группы с $50,92$ до $52,46\%$ ($T\bar{z}/T_k=1/8$; $p<0,05$), в отличие от контрольной группы, где данный параметр не изменился и составил $49,51\%$ до лечения и $49,19\%$ – после.

Изменения таких осложнений инфаркта миокарда, как нелетальные аритмии и гипертрофические изменения сердечной мышцы до и после лечения были оценены при помощи критерия Мак-Немара. Результаты представлены в *табл. 3*.

Как следует из таблиц, тиоктовая кислота не оказала достоверного положительного эффекта относительно появления нелетальных аритмий. Число осложнений снизилось на 4% , при этом результат оказался недостоверным ($\chi^2=0,158$; $p>0,05$). Однако эффективность альфа-липовой кислоты относительно гипертрофических изменений миокарда была достоверно зафиксирована. Распространенность данных изменений снизилась на 12% ($\chi^2=0,015$; $p<0,05$) в группе пациентов, получавших данный препарат, и достоверно не изменилась во 2-й группе (-2% , $\chi^2=0,318$; $p>0,05$).

Выводы. Таким образом, у пациентов, получающих тиоктовую кислоту выявлено достоверное снижение нескольких важнейших факторов сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете – гликированного гемоглобина, общего холестерина. Недостоверные изменения параметров липидного спектра могут быть связаны с недостаточным време-

Таблица 2

Группы пациентов через 3 мес после начала исследования

Table 2

Groups of patients 3 months after the start of the study

Показатель	Группа 1	Группа 2
HbA1c, %	$6,89 \pm 0,38$	$7,15 \pm 0,59$
ОХ, ммоль/л	$3,24 \pm 0,66$	$3,9 \pm 0,78$
NSS, балл	$3,2 \pm 0,97$	$5,26 \pm 1,97$
Тропонин Т, нг/мл	$11,57 \pm 8,59$	$18,75 \pm 11,91$
К.В.	$1,56 \pm 0,09$	$1,52 \pm 0,08$
30:15	$1,39 \pm 0,07$	$1,32 \pm 0,08$
ФВ, %	$52,46 \pm 3,96$	$49,19 \pm 7,37$
ТГ, ммоль/л	$1,9 \pm 0,34$	$2,07 \pm 0,38$
ЛПНП, ммоль/л	$3,01 \pm 0,46$	$2,99 \pm 0,47$
ЛПВП, ммоль/л	$1,31 \pm 0,27$	$1,42 \pm 0,32$

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; NSS – Neural symptom score, шкала неврологических симптомов полинейропатии; ОХ – общий холестерин; К.В. – коэффициент Вальсальвы; 30:15 – коэффициент пробы 30:15; ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ФВ – фракция выброса.

Таблица 3

Распространенность нелетальных аритмий и гипертрофических изменений миокарда до и после лечения

Table 3

The prevalence of non-lethal arrhythmias and hypertrophic changes in the myocardium before and after treatment

Показатель	Группа 1, до лечения, n (%)	Группа 1, после лечения, n (%)	Контроль, до лечения, n (%)	Контроль, после лечения, n (%)	p (χ^2), до/после лечения
Нелетальные аритмии	9 (18%)	7 (14%)	7 (14%)	7 (14%)	0,158/1,00
Гипертрофические изменения миокарда	10 (20%)	4 (8%)	10 (20%)	9 (18%)	0,015/0,318

нем наблюдения. Помимо этого получено достоверное снижение фонового уровня тропонинов, а также прирост фракции выброса, что свидетельствует о менее выраженном поражении и даже ускоренном восстановлении сердечной мышцы на фоне приема тиоктовой кислоты. Отсутствие достоверных изменений числа непетальных аритмий может быть связано как с малым числом наблюдений ($n=50$), так и с недостаточным сроком наблюдения (3 мес). Учитывая положительные результаты со стороны ремоделирования миокарда, снижение выраженности полинейропатии, а также положительный прирост коэффициента Вальсальвы и пробы 30:15, можно ожидать положительную динамику и по распространенности нарушений ритма.

В целом, объединяя полученные данные, можно сделать вывод, что тиоктовая кислота оказывает положительный эффект не только на факторы кардиоваскулярного риска при сахарном диабете, но и непосредственно влияет на частоту осложнений инфаркта миокарда. Это требует дальнейшего исследования.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Влияние тиоктовой кислоты на частоту осложнений и последствия инфаркта миокарда у пациентов с различной длительностью сахарного диабета II типа и диабетической полинейропатией», утвержденной ученым советом ФГБОУ ВО Кубанский ГМУ Минздрава России. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels. – Belgium: International Diabetes Federation, 2019. – URL: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Hajar, R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives / R. Hajar // Heart Views. – 2017. – № 18 (3). – P.109–114.
3. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
4. Gao, L. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signaling / L. Gao, G.E. Mann // Cardiovasc. Res. – 2009. – № 82. – P.9–20.
5. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes / M. Kosiborod, S.S. Rathore, S.E. Inzucchi [et al.] // Circulation. – 2005. – № 111 (23). – P.3078–3086.
6. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production / H.O. Steinberg, G. Paradisi, G. Hook [et al.] // Diabetes. – 2000. – № 49 (7). – P.1231–1238.
7. Endothelial dysfunction in neuroprogressive disorders-causes and suggested treatments / G. Morris, B.K. Puri, L. Olive [et al.] // BMC Med. – 2020. – № 18 (1). – P.305.
8. Мохорт, Т.В. Альфа-липоевая кислота: полифакторное влияние и обоснование возможностей использования при сахарном диабете / Т.В. Мохорт // Медицинские новости. – 2011. – Т. 3. – С.67–71.
9. ADIC Study Group-Antioxidants in Diabetes-Induced Complications. Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes / G. Koçak, F. Aktan, O. Canbolat [et al.] // Diabetes Nutr. Metab. – 2000. – № 13 (6). – P.308–318.
10. The effects of α -lipoic acid on liver oxidative stress and free fatty acid composition in methionine-choline deficient diet-induced NAFLD / M.N. Stanković, D. Mladenović, M. Ninković [et al.] // J. Med. Food. – 2014. – № 17 (2). – P.254–261.
11. Влияние бенфотиамина на состояние инсулиновой резистентности, содержание некоторых противовоспалительных факторов при сахарном диабете и кардиальной автономной нейропатии / В.А. Сергиенко, А.А. Сергиенко, В.Б. Сегин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.4. – С.78–82.
12. Dhumad, M.M. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus / M.M. Dhumad, F.B. Hamdan, M.S. Khudhair // Sci. Rep. – 2021. – № 11. – P.3576.
13. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus / J.R.W. Browning, S. Lusignan, A. McGovern [et al.] // Heart. – 2014. – № 100. – P.1837–1843.
14. Uddin, F. Prevalence of diabetic complications in newly diagnosed type 2 diabetes patients in pakistan: findings from national registry / F. Uddin, B. Ali, N. Junaid // Journal of ayub medical college. – 2018. – № 4 (30). – P.652–658.
15. A prospective study of prevalence and association of peripheral neuropathy in Indian patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / H.K. Gill, S.B. Yadav, V. Ramesh, E. Bhatia // J. Postgrad. Med. – 2014. – № 60 (3). – P.270–275.
16. Prevalence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in a Cohort of Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: The Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) / G. Zoppini, V. Cacciatori, D. Raimondo [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – № 38 (8). – P.1487–1493.
17. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial / R. Pop-Busui, G.W. Evans, H.C. Gerstein [et al.] // Diabetes Care. – 2010. – № 33. – P.1578–1584.
18. Канорский, С.Г. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий / С.Г. Канорский, Ю.С. Коваленко // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7. – С.171–177.
19. Oh, S.K. Cardioprotective effects of alpha-lipoic Acid on myocardial reperfusion injury: suppression of reactive oxygen species generation and activation of mitogen-activated protein kinase / S.K. Oh, K.H. Yun, N.J. Yoo // Korean Circ. J. – 2009. – № 39 (9). – P.359–366.
20. α -Lipoic Acid Reduces Infarct Size and Preserves Cardiac Function in Rat Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Activation of PI3K/Akt/Nrf2 Pathway / C. Deng, Z. Sun, G. Tong [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – № 8. – P.e58371.
21. Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias via KATP channel activation in isolated rat hearts / M. Dudek, J. Knutelska, M. Bednarski [et al.] // Pharmacological Reports. – 2014. – № 66 (3). – P.499–504.

22. Alpha-lipoic acid enhances DMSO-induced cardiomyogenic differentiation of P19 cells / X. Hen, Q. Yang, P. Jin, X. Li // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. – 2014. – № 46 (9). – P.766–773.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017; 18 (3): 109-114.
3. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VF. *Endokrinologiya [Endocrinology]*. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2007; 432 p.
4. Gao L, Mann GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling. *Cardiovasc Res*. 2009; 82 (1): 9-20.
5. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005; 111 (23): 3078-3086.
6. Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Crowder K, Cronin J, Baron AD. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes*. 2000; 49 (7): 1231-1238.
7. Morris G, Puri BK, Olive L, Carvalho A, Berk M, Walder K, Gustad LT, Maes M. Endothelial dysfunction in neuroprogressive disorders-causes and suggested treatments. *BMC Med*. 2020; 18 (1): 305.
8. Mohort TV. Alfa-lipoevaya kislota: polifaktornoe vliyaniye i obosnovaniye vozmozhnostey ispol'zovaniya pri saharanom diabete [Alpha-lipoic acid: polyfactory influence and justification of the possibilities of use in diabetes mellitus]. *Medicinskie novosti [Medical News]*. 2011; 3: 67-71.
9. Koçak G, Aktan F, Canbolat O, Ozoğul C, Elbeğ S, Yildizoglu-Ari N, Karasu C; ADIC Study Group-Antioxidants in Diabetes-Induced Complications. Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. *Diabetes Nutr Metab*. 2000; 13 (6): 308-318.
10. Stanković MN, Mladenović D, Ninković M, Ethuričić I, Sobajić S, Jorgačević B, de Luka S, Vukicevic RJ, Radosavljević TS. The effects of α -lipoic acid on liver oxidative stress and free fatty acid composition in methionine-choline deficient diet-induced NAFLD. *J Med Food*. 2014; 17 (2): 254-261.
11. Sergienko VA. Vliyaniye benfotiamina na sostoyaniye insulinovoy rezistentnosti, sodержaniye nekotorykh pro i protivospalitel'nykh faktorov pri saharanom diabete i kardial'noj avtonomnoj nejropatii [Influence of benfotiamine on the state of insulin resistance, the content of some pro- and anti-inflammatory factors in diabetes mellitus and cardiac autonomic neuropathy]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2019; 4: 78-82.
12. Dhumad MM, Hamdan FB, Khudhair MS. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2021; 11: 3576.
13. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, Hughes C, Thompson MM, Ray KK, Hinchliffe RJ. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014; 100 (23): 1837-1843.
14. Uddin F, Ali B, Junaid N. Prevalence Of Diabetic Complications In Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients In Pakistan: Findings From National Registry. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2018; 30 (Suppl 1) (4): 652-658.
15. Gill HK, Yadav SB, Ramesh V, Bhatia E. A prospective study of prevalence and association of peripheral neuropathy in Indian patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Postgrad Med*. 2014; 60 (3): 270-275.
16. Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, Gemma M, Trombetta M, Dauriz M, Brangani C, Pichiri I, Negri C, Stoico V, Bergamini C, Targher G, Santi L, Thomaseth K, Bellavere F, Bonadonna RC, Bonora E. Prevalence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in a Cohort of Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: The Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS). *Diabetes Care*. 2015; 38 (8): 1487-1493.
17. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010; 33 (7): 1578-1584.
18. Kanorskiy SG. Sovremennaya farmakoterapiya fibrillyacii predserdij [Modern pharmacotherapy of atrial fibrillation]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2017; 7: 171-177.
19. Oh SK, Yun KH, Yoo NJ, Kim NH, Kim MS, Park BR, Jeong JW. Cardioprotective effects of alpha-lipoic Acid on myocardial reperfusion injury: suppression of reactive oxygen species generation and activation of mitogen-activated protein kinase. *Korean Circ J*. 2009; 39 (9): 359-366.
20. Deng C, Sun Z, Tong G, Yi W, Ma L, Zhao B, Cheng L, Zhang J, Cao F, Yi D. α -Lipoic acid reduces infarct size and preserves cardiac function in rat myocardial ischemia/reperfusion injury through activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58371. DOI: 10.1371/journal.pone.0058371
21. Dudek M, Knutelska J, Bednarski M, Nowiński L, Zygmunt M, Biłska-Wilkosz A, Iciek M, Otto M, Żytka I, Sapa J, Włodek L, Filipek B. Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias via KATP channel activation in isolated rat hearts. *Pharmacol Rep*. 2014; 66 (3): 499-504.
22. Shen X, Yang Q, Jin P, Li X. Alpha-lipoic acid enhances DMSO-induced cardiomyogenic differentiation of P19 cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2014; 46 (9): 766-773.

САРКОИДОЗ. НОВАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И ВОПРОСЫ ВАКЦИНАЦИИ

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195 447; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7 (987)296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8855-8177; SPIN-код: 6000-3813; Author ID: 246 946; докт. мед. наук, профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; научный сотрудник ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Россия, 107564, Москва, Яузская аллея, 2, тел. +7(917)903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

КОСТИНОВ МИХАИЛ ПЕТРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1382-9403; докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Россия, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7(963)782-35-23, e-mail: monolit.96@mail.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, академик РАЕ, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; зам. начальника по науке МСЧ МВД России по РТ; профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74, тел. +7(905)313-01-11, e-mail: namirov@mail.ru

Реферат. Цель исследования – анализ доступных публикаций, посвященных проблеме сочетания новой инфекции COVID-19 и саркоидоза и вопросам вакцинации при саркоидозе. Актуальность проблемы диктуется необходимостью предупреждать инфекции при этом гранулематозе и растущим мировым опытом по вакцинации при COVID-19. **Материал и методы.** Осуществлен аналитический обзор 50 публикаций в научной медицинской литературе. **Результаты и их обсуждение.** Анализ публикаций показал, что уже накоплены сведения по вакцинации больных саркоидозом от других управляемых инфекций. Нам не встретилось работ, указывающих на опасность вакцинации больных саркоидозом. Интригой остается рассмотрение таких любых антигенных факторов, как триггеры саркоидоза у генетически предрасположенных людей. Но и с этой точки зрения роль триггера в развитии инфекции у больного саркоидозом с лекарственной иммуносупрессией может сыграть и полноценный в антигенном плане патоген, и вакцинный штамм. Вакцинировать пациента от COVID-19 при прогрессирующем саркоидозе следует до начала применения иммуномодулирующей терапии. **Выводы.** С точки зрения доказательной медицины вопрос о безопасности и эффективности вакцинации пациентов с саркоидозом остается открытым. Существующая международная позиция строится на экстраполяции опыта применения других вакцин при саркоидозе и применения вакцин против COVID-19 при других заболеваниях. Понимание COVID-19 как тяжелого, угрожающего жизни заболевания делает обоснованной вакцинацию, но ключевой позицией являются оценка потенциальных рисков и коррекция иммуносупрессивной терапии. По возможности вакцинацию следует проводить до применения гормонов и иммуносупрессоров.

Ключевые слова: саркоидоз, COVID-19, вакцинация, инфекции.

Для ссылки: Саркоидоз. Новая инфекция COVID-19 и вопросы вакцинации / А.А. Визель, И.Ю. Визель, М.П. Костинов, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С.48–57. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).48-57.

SARCOIDOSIS. NEW COVID-19 INFECTION AND VACCINATION ISSUES

VIZEL ALEXANDER A., ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; SPIN-code: 5918-5465; Author ID: 195 447; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(987)296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

VIZEL IRINA YU., ORCID ID: 0000-0002-8855-8177; SPIN-code: 6000-3813, Author ID: 246 946; D. Med. Sci., professor of Russian Academy of Natural History; associate professor of the Department of phthiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49; Researcher of Central Research Tuberculosis Institute, Russia, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel. +7(917)903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

KOSTINOV MIKHAIL P., ORCID ID: 0000-0002-1382-9403; D. Med. Sci., professor, the Head of the Laboratory for vaccine prevention and immunotherapy of allergic diseases of Research institution of vaccines and serums named after Mechnikov, Russia, 105064, Moscow, Maliy Kazenniy lane, 5a; the Head of the Department of epidemiology and modern vaccination technologies of Institute of professional education of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2, tel. +7(963)782-35-23, e-mail: monolit.96@mail.ru

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci., Academician of RAE, professor of the Department of outpatient therapy and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(905)313-01-11, e-mail: namirov@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to analyze the available publications devoted to the problem of the combination of the new infection COVID-19 and sarcoidosis, and the issues of vaccination in sarcoidosis. The urgency of the problem is dictated by the need to prevent infections in such granulomatosis as well as by the growing worldwide experience of vaccination against COVID-19. **Material and methods.** An analytical review of 50 publications in the scientific medical literature was performed. **Results and discussion.** A review of publications has shown that there is already an accumulation of data on the vaccination of sarcoidosis patients against other manageable infections. We did not come across any papers indicating that vaccinating sarcoidosis patients is dangerous. It remains intriguing to consider any antigenic factors as triggers of sarcoidosis in genetically predisposed individuals. But even from this point of view, an antigenically complete pathogen can play both the role of a trigger and the development of infection in a sarcoidosis patient with drug immunosuppression than a vaccine strain. Regarding vaccination in general and against COVID-19 in particular in advanced sarcoidosis is the statement that the patient should be vaccinated before the start of immunomodulating therapy. **Conclusion.** From the point of evidence-based medicine, the question of the safety and efficacy of vaccinating patients with sarcoidosis remains open. The current transnational position is based on the extrapolation of the experience with other vaccines for sarcoidosis and the use of COVID-19 vaccines for other diseases. Understanding COVID-19 as a severe life-threatening disease makes vaccination justified, the key position being to assess potential risks, to correct immunosuppressive therapy and, if possible, to vaccinate before the use of hormones and immunosuppressants.

Key words: sarcoidosis, COVID-19, vaccination, infections.

For reference: Vigel AA, Vigel IYu, Kostinov MP, Amirov NB. Sarcoidosis. New COVID-19 infection and vaccination issues. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 48-57. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(4).48-57.

Саркоидоз – воспалительное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, при котором имеются нарушения регуляции иммунной системы. Считается, что саркоидоз развивается в ответ на неизвестный антиген и обычно характеризуется усиленной местной воспалительной реакцией, характеризующейся образованием гранулем, секрецией цитокинов в пораженных органах и периферической анергией, подтвержденной различными кожными пробами [1].

Возникновение пандемии COVID-19 требует знаний течения этой инфекции у лиц, страдающих хроническими заболеваниями, к которым относят и саркоидоз. Результаты анализа 14 479 случаев новой инфекции в Великобритании показали, что риск тяжелой формы COVID-19 у людей, страдающих астмой, относительно невелик. Люди с ХОБЛ и интерстициальным заболеванием легких имели умеренно повышенный риск тяжелого заболевания, но их риск смерти от COVID-19 в разгар эпидемии в основном был намного ниже, чем обычный риск смерти от любой причины. При саркоидозе отношение рисков заболеть было 1,3, но значения риска смерти были статистически не значимы [2].

Роль инфекций при саркоидозе рассматривается прежде всего как триггер заболевания, как антиген, провоцирующий аномальный иммунный ответ у генетически предрасположенного человека [3]. В то же время значимость и риск развития инфекций у больных саркоидозом связаны с тяжелыми его формами, с развитием полостей в легких и бронхоэктазов, но чаще с применением иммуносупрессивной терапии [4]. Обострение латентной туберкулезной инфекции у пациентов с саркоидозом было отмечено у получавших глюкокортикостероиды [5]. По данным польских ученых, риск развития инвазивной пневмококковой болезни и/или пневмонии среди больных саркоидозом выше в 4 раза, по сравнению с той же возрастной популяцией населения [6]. Скорее всего, это было связано с иммуносупрессивной терапией, поскольку, по нашим данным, среди 1204 пациентов (5381 визит к врачу), наблюдавшихся пульмонологом в Татар-

стане, было только 2 случая тяжелой бактериальной пневмонии. По нашим наблюдениям, больные саркоидозом реже страдали респираторными инфекциями, даже на фоне иммуносупрессивной терапии, а при наступлении ремиссии саркоидоза респираторные инфекции становились обычной проблемой, как в общей популяции [7, 8]. Поэтому вполне логично, что только применение системных глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов увеличивает риск госпитализации больных саркоидозом в связи с развитием инфекций [9]. Среди иммуносупрессоров азатиоприн чаще приводил к развитию инфекционных осложнений при лечении саркоидоза, чем метотрексат [10]. Биологическая (таргетная) терапия, разработанная для лечения болезней соединительной ткани, стала применяться при тяжелом рефрактерном саркоидозе и также была способна увеличивать риск развития бактериальных инфекций [11]. Все это свидетельствует о необходимости предупреждения инфекций у пациентов с саркоидозом из этих групп риска. Особенностью текущего момента является возникновение пандемии новой инфекции COVID-19, в отношении которой в разных странах созданы и продолжают создаваться новые вакцины [12]. Все это делает актуальным обсуждение сочетанной патологии и вакцинации больных саркоидозом.

Цель данного обзора – рассмотреть ряд вопросов сочетания саркоидоза и COVID-19, вакцинации пациентов с саркоидозом против SARS-Cov-2.

Методы сбора информации. Для отбора литературы были использованы две электронные базы: научная электронная библиотека (<https://elibrary.ru/>) и англоязычная электронная библиотека (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Поиск проводился по трем ключевым словам: саркоидоз, вакцинация и COVID-19.

Эффективность различных вакцинаций при саркоидозе. Иммунный ответ на различные вакцины у пациентов с саркоидозом до сих пор не определен. Более того, эффективность вакцин у пациентов с саркоидозом для предотвращения опасной для жизни инфекции требует дополнитель-

ных исследований, а возможность вакцинации этой группы пациентов основывается на опыте пациентов с системными и аутоиммунными заболеваниями. В обзоре американских авторов при саркоидозе на общих основаниях рекомендуются вакцины от опоясывающего лишая (но не ослабленная живая, а рекомбинантная), пневмококковая вакцинация лицам в возрасте 19 лет и старше, а также вакцинация от гепатитов А и В [11].

По мнению американских и итальянских ученых, пневмококковая вакцинация может быть рекомендована больным саркоидозом, а если они получают иммуносупрессивную терапию, то должны быть вакцинированы двумя вакцинами – 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной и 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной [13]. Эта работа систематизирует вакцинацию при хронических легочных заболеваниях, но не содержит ни одной ссылки на работы, доказывающие эффективность или безопасность применения пневмококковых вакцин при саркоидозе. В другой публикации отмечено, что больные саркоидозом являются «хорошими респондерами» на 23-валентную полисахаридную вакцину, тогда как по конъюгированным вакцинам данных нет [14]. Логично звучит рекомендация относительно того, что все вновь выявленные больные саркоидозом должны быть опрошены в отношении ранее проведенной вакцинации и им должна быть проведена соответствующая иммунизация до назначения иммуносупрессивной терапии [15].

В Турции было изучено образование антител у больных саркоидозом, перенесших вирусный гепатит В, и у привитых рекомбинантной вакциной против этого заболевания. (Genhevac В Pasteur). У 22 (55%) пациентов маркеры вируса гепатита В (HBV) (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) были отрицательными, 2 пациента имели изолированные положительные anti-HBc и 16 имели антитела как против HBc, так и против HBs. Рекомбинантную вакцину против вводили (через 0, 1 и 6 мес) 16 серонегативным пациентам. В то время как ни один из вакцинированных в группе больных саркоидозом не ответил образованием антител, контрольная группа показала уровень ответа антител 85,7% (30/35) со средним титром 257,9 мМЕ/мл. Авторы отметили, что пациенты с саркоидозом не отвечали на стандартную вакцинацию, в то время как некоторые из больных уже имели естественный ответ антител [16]. Эта работа показала слабый иммунный ответ, но не выявила каких-либо нежелательных явлений на вакцинацию.

Также в Турции для оценки эффективности вакцинации от столбняка обследовали 60 пациентов с саркоидозом и 40 здоровых в качестве контроля. Из 51 пациента с саркоидозом и из 33 контрольных, у которых не было достаточных титров антител против столбняка, 48 с саркоидозом и 31 из контрольной группы согласились на вакцинацию и были включены в исследование. В результате вакцинации 24 (50%) пациента с саркоидозом и 7 (23%) человек из контрольной группы имели недостаточный ответ антител ($p=0,019$). У пациентов с саркоидозом не было обнаружено никакой связи между доста-

точным уровнем антител и продолжительностью заболевания, активностью и рентгенологической стадией заболевания. Напротив, среднее количество лимфоцитов было значительно ниже у пациентов с недостаточным уровнем антител против столбняка. Авторы сделали заключение о том, что прививки от столбняка у пациентов с саркоидозом менее эффективны, чем у здоровых людей, что предполагает, что пациенты с саркоидозом имеют гипореактивную гуморальную иммунную систему [17]. И вновь работа свидетельствовала о слабом иммунном ответе и отсутствии каких-либо угроз при вакцинации. В США вакцина от столбняка, дифтерии и коклюша рекомендована больным саркоидозом на общих основаниях [11]. Эта вакцина обычно вводится в детстве, а затем рекомендуется каждые 10 лет в зрелом возрасте. Если пациент не получал эту вакцину в детстве, он должен ее получить по схеме 0, 1 и 6–12 мес, а затем повторную вакцинацию каждые 10 лет [18].

В Иране была проведена оценка безопасности и иммуногенности вакцины против гриппа у 23 пациентов с саркоидозом и 26 здоровых людей. Титры антител против штаммов вирусов гриппа А H1N1, H3N2 и В оценивали непосредственно перед вакцинацией и через 1 мес после нее. Пациенты наблюдались в течение 6 мес для оценки безопасности вакцины. Серологический ответ и величина изменений титров антител против антигенов гриппозной вакцины были сопоставимы между пациентами с саркоидозом и здоровыми. Женщины показали лучший серологический ответ на антиген гриппа В, чем мужчины. Связь ответа с показателями активности и тяжести саркоидоза была неоднозначной. Содержание кальция в суточной моче имело прямую корреляцию с антителами к антигенам H1N1, а сывороточный ангиотензинпревращающий фермент отрицательно коррелировал с ответом антител против антигена вируса гриппа В. Более высокий остаточный объем (нарушение функции внешнего дыхания) был связан с меньшим повышением титра антител против антигена H3N2. В ходе последующего наблюдения серьезные побочные эффекты или обострения заболевания не наблюдались [19]. При саркоидозе мало данных, оценивающих степень восприимчивости к гриппу, предрасположенность к обострению болезни после введения противогриппозной вакцины и устойчивость продукции антител против гриппа после вакцинации. Американские авторы рекомендуют при саркоидозе вводить инактивированную вакцину против сезонного гриппа ежегодно, независимо от проводимого лечения, с учетом возможности вакцинации высокими дозами лиц старше 65 лет [11].

Вакцинация – триггер саркоидоза? Тема вакцинации БЦЖ имеет особое звучание в проблеме вакцинопрофилактики больных саркоидозом. Работы академика А.Г. Хоменко и его учеников доказали значимость микобактерий-ревертантов в развитии саркоидоза [20], работы последующих лет подтверждают роль микобактерий как одного из триггеров саркоидоза [21, 22]. Вполне логично ожидать развития саркоидоза при введении в организм ослабленных штаммов микобактерий бычьего типа

людям, имеющим генетически детерминированную восприимчивость к саркоидозу. Так, в Ирландии был описан случай развития саркоидоза у 11-летнего мальчика через 4 мес после вакцинации БЦЖ. Это было связано с лимфопенией неизвестного происхождения, которая сохранялась после исчезновения изменений в легких [23]. В Великобритании наблюдали 2-летнего мальчика с ювенильным саркоидозом, у которого кожные поражения возникли вскоре после вакцинации БЦЖ непосредственно в месте введения вакцины. Авторы публикации отметили, что ювенильный саркоидоз редок, и клинический паттерн его проявлений отличается от саркоидоза у взрослых, возможно, в связи с разной степенью зрелости иммунной системы, а также, что *Mycobacterium bovis*, присутствующая в вакцине БЦЖ, может быть этиологически значимой в развитии саркоидоза [24]. Другие исследователи из США также сообщали, что вакцинация БЦЖ имеет осложнение в виде развития ювенильного саркоидоза [25]. Очевидно, что приведенные факты единичны и не могут быть поводом для отказа от вакцинации и ревакцинации БЦЖ у установленные возрастные сроки.

Есть и более интригующие сведения. В 70-е годы XX столетия предпринимались попытки лечения саркоидоза подкожным введением смеси совместимой крови от больных с высокой чувствительностью к туберкулину со старым туберкулином в сочетании с дополнительной вакцинацией БЦЖ. Все больные с исходной рентгенологической стадией I, у которых не было спонтанной ремиссии, были излечены полностью без обострений. Из 60 больных со стадиями II и III 54 пациента перешли в ремиссию после 28 мес лечения, в 8 случаях у больных со стадией III к концу лечения в легких остались рубцовые изменения; 5 из 6 больных, у которых этот вид лечения не дал результата, ранее получали системные стероиды без эффекта. Авторы отметили, что предложенный метод не вызывал опасных нежелательных явлений [26]. В следующей публикации тех же авторов 2 пациента с хроническим саркоидозом были излечены без рецидива, а у одного больного с острым саркоидозом существенно сократилась длительность острой фазы явлений [27]. В последующем применение этого метода лечения саркоидоза нам не встретилось.

Американские офтальмологи описали у здоровой 56-летней женщины европеоидной расы развитие саркоидозного увеита предположительно после введения вакцины Шингрикс (Shingrix – новая аттенуированная субъединичная вакцина против вируса ветряной оспы с адъювантом AS01B, которая вызывает сильный иммунный ответ). Вакцина Шингрикс производится с использованием клеток яичников китайского хомячка, которые могут влиять на результат вакцинации. Авторы предположили, что благодаря сильной индукции иммунного ответа введение вакцины Шингрикс могло вызвать или усилить вероятность развития саркоидоза [28].

В Италии начиная с 1997 г. 249 больных с метастазирующей меланомой кожи (стадии III и IV согласно AJCC 2009) получали вакцину на основе дендритных клеток. У 3 (1,2%) из них развился

саркоидоз на фоне длительного применения этой вакцины. Интересно, что у всех трех больных был хороший ответ на вакцинацию, не было метастазирования и прогрессирования меланомы, как минимум, в течение 4 лет. Во всех трех случаях саркоидоз не потребовал назначения лечения. Авторы отметили возможность развития саркоидоза у больных меланомой, получающих вакцину на основе дендритных клеток, но при этом противораковая иммунотерапия остается эффективной [29].

Американские офтальмологи описали случай развития системного саркоидоза с саркоидозом кожи в области татуировки после введения противогриппозной вакцины (Sanofi Pasteur). Однако они предположили, что реакция могла быть и на тимеросал – ртутьсодержащий консервант вакцины [30]. Авторы статьи отметили, что подобные случаи в клинике наблюдались и ранее. Исследователи из Великобритании отмечали развитие васкулита сетчатки глаза, сходного с изменениями при саркоидозе, после противогриппозной вакцинации, что требовало дифференциальной диагностики [31].

Совсем недавно итальянские ученые описали один случай развития саркоидоза вскоре после вакцинации от COVID-19. Диагноз был подтвержден как при ПЭТ, так и гистологически. Производитель вакцины в статье не был указан [32].

Необходимо отметить, что все случаи развития саркоидоза или саркоидных реакций после введения вакцин отмечены в реальной клинической практике, но уровень доказательств причинно-следственной связи остается низким.

COVID-19 у больных саркоидозом. Как показал анализ литературы, только больные саркоидозом тяжелого течения старшего возраста, с серьезным ограничением функции дыхания и сопутствующими заболеваниями имеют повышенный риск неблагоприятного течения новой инфекции COVID-19 [33]. Пациенты с хроническим саркоидозом легких могут иметь существенное снижение легочных объемов и диффузии, что может увеличить риск развития дыхательной недостаточности после заражения COVID-19 [34]. Кроме того, традиционно связанным с использованием глюкокортикоидов, такие как гипертония, диабет и ожирение, более распространены у пациентов с саркоидозом и являются независимыми факторами риска худших исходов COVID-19 [35]. Среди 7337 случаев COVID-19, проанализированных в США, в 37 (0,5%) случаях ранее был диагностирован саркоидоз. Неблагоприятный исход COVID-19 (интубация или летальный исход) был связан с умеренным или тяжелым нарушением легочной функции, в то время как сам по себе диагноз саркоидоза не был независимо связан с риском нежелательного исхода [36].

Исследователи из Германии отметили, что применение системных стероидов по поводу обострения саркоидоза может снижать противовирусный иммунитет и способствовать развитию рецидивов COVID-19. Они описали 50-летнего больного саркоидозом с подострым прогрессирующим течением и синдромом Лефгрена, у которого в течение 3 мес была достигнута ремиссия на фоне 10-месячного

курса гормонов. Спустя 5 мес он имел контакт с большим COVID-19 и у него возникла лихорадка, боль в лодыжках, сухой кашель. Однако результат ПЦР на SARS-Cov-2 был отрицательным, ему был назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут, на фоне приема которого развились поражения легких, типичные для COVID-19. Мазок на коронавирус стал положительным. Преднизолон был отменен и назначен гидроксихлорохин. Спустя 5 дней наступило улучшение и ПЦР-тест стал отрицательным [37].

Отечественные авторы описали случай течения инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией: хроническая форма генерализованного саркоидоза сочеталась с волосяно-клеточным лейкозом, тромбозом глубоких вен нижних конечностей. При этом COVID-19 протекал в легкой форме [38]. Другая группа американских исследователей провела анкетирование 5200 больных саркоидозом на 4 языках, 2,23% опрошенных сообщили о перенесенном COVID-19. Факторами риска тяжелого течения COVID-19 у больных саркоидозом оказались наличие проживающего с пациентом человека, инфицированного COVID-19 (контакт), работа в здравоохранении, наличие саркоидоза легких, нервной системы, а также лечение ритуксимабом. Риск госпитализации был связан с сопутствующим заболеванием сердечно-сосудистой системы. Никакие другие особенности, включая расу, пол, другие иммунодепрессанты, возраст или основное состояние, не были связаны со значительным повышенным риском инфекции или более тяжелым течением заболевания [33]. В Испании были проанализированы данные 45 пациентов с саркоидозом и инфекцией SARS-CoV-2 (28 женщин, средний возраст 55 лет). Ведущими факторами неблагоприятного течения этого сочетания заболеваний был старший возраст и нарушения функции дыхания у больных саркоидозом перед возникновением у них COVID-19. Авторы отметили низкую частоту тяжелого течения этой вирусной инфекции при саркоидозе. Тяжело болели лица старческого возраста с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек [39]. Появились работы, посвященные оценке состояния больных саркоидозом, перенесших COVID-19. Авторы отметили, что лабораторные данные опережали лучевую картину на 10–14 дней. Летальных случаев авторы не отмечали [40].

В Марокко наблюдали 66-летнюю больную саркоидозом 2-й лучевой стадии, которая не получала активной терапии гранулематоза (только амитриптилин от депрессии) и заболела COVID-19 (ПЦР+). В течение 4 дней у нее была лихорадка, кашель, миалгия, диарея. Сатурация у нее не снижалась, С-реактивный белок достигал 44 мг/л. Пациентка не получала активной терапии COVID-19 и была выписана через 5 дней [41].

Исследователи из Ирана отмечали, что несмотря на поступление больных саркоидозом в клинику, где была высокая вероятность встречи с больными COVID-19, они редко заболевали вирусной инфекцией. Авторы работы наблюдали больную саркоидозом, получавшую в течение года 5 мг метилпреднизолона в сутки и 7,5 мг метотрексата в неделю, у

которой муж заболел COVID-19. Но она не заболела новой инфекцией. Авторы высказали свои гипотезы, объясняющие этот случай. Во-первых, повышенный уровень АПФ-2, характерный для активного саркоидоза, мог защищать клетки легких от повреждений, вызванных вирусом. Во-вторых, пациенты с саркоидозом чаще используют индивидуальные средства защиты из-за наличия в анамнезе хронических заболеваний, это снижает риск заражения. Более того, их лечение включает в себя комбинированную терапию – метилпреднизолон, метотрексат, гидроксихлорохин и др. Это создает другую опасность – пациенты с саркоидозом, принимающие их, могут быть бессимптомными носителями COVID-19 и представлять угрозу для своей семьи и общества. И, наконец, схема лечения саркоидоза может иметь защитный эффект от COVID-19. Авторы привели 10 случаев сочетания саркоидоза и COVID-19, все они закончились благополучно [42].

Среди описания клинических случаев COVID-19 можно встретить образование в области старых рубцов грубых изменений кожи, в которых при биопсии были обнаружены саркоидные гранулемы у пациентки без других системных проявлений саркоидоза. После ремиссии COVID-19 эти изменения кожи исчезли спонтанно без лечения [43].

Исследователи из Кливленда (США) отметили, что в США при сочетании саркоидоза и COVID-19 применяют ремдесивир. Гидроксихлорохин и тоцилизумаб разрешен только в рамках клинических исследований. В отношении иммуносупрессивной терапии саркоидоза они отметили возможность ее применения в соответствии с текущими стандартами лечения. Опасной для больных саркоидозом и COVID-19 является вероятность формирования фиброза после перенесенной инфекции. Они отметили, что применению антифибротической терапии в этой ситуации пока посвящено только одно незавершенное клиническое исследование [44].

При обсуждении COVID-19 и саркоидоза можно встретить необычные гипотезы терапии этой инфекции. Турецкие гематологи отметили, что SARS-Cov-2 – уникальный вирус, при поражении которым смертность и заболеваемость являются результатом влияния иммунитета на макроорганизм, а не в первую очередь прямого воздействия вируса. Они высказали гипотезу о том, что ключом к лечению может быть изменение иммунного ответа на вирус, иммунная модуляция. Это подтвердили работы по оценке эффективности препаратов, влияющие не на вирус, а на воспаление и «цитокиновый шторм». При саркоидозе уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) является одним из критериев активности гранулематоза. SARS-Cov-2 использует АПФ-2. Связывание SARS-Cov-2 и АПФ-2 приводит к опосредованному ренин-ангиотензиновой системой (РАС) иммунному ответу, который, в первую очередь, нацелен на легкие с формированием ОРДС, что, в свою очередь, является важной причиной смерти при COVID-19. Ответ CD8⁺-Т-клеток преобладает над ответом CD4⁺-Т-клеток, а дисфункция естественных клеток-киллеров также приводит к дисфункции CD4⁺-клеток при COVID-19. Все это приводит, с

одной стороны, к ОРДС, а с другой – неадекватно низкому образованию антител. Авторы отметили, что периферическая анергия, наблюдаемая при хроническом саркоидозе, очень похожа на COVID-19. Накопление CD8⁺-Т-клеток также отвечает за неадекватную реакцию на туберкулин и антигенный стимул у больных саркоидозом. На основании сходства иммунного ответа при COVID-19 и саркоидозе обсуждается терапевтическая стратегия, основанная на комбинации вакцины против столбняка и дифтерии и двойного ингибирования PAC. Автор предполагает, что двойное ингибирование PAC с помощью рамиприла и лозартана и введение вакцины против столбняка и дифтерии в начале заболевания может изменить иммунный ответ, предотвратить развитие ОРДС, вызвать устойчивый ответ антител и предотвратить повторное инфицирование до конца пандемии. Авторы рекомендовали проведение проспективных исследований возможного преимущества этого предложения [45].

Другую гипотезу, основанную на сходстве ряда процессов при саркоидозе и COVID-19, высказали французские ученые. Как у пациентов с саркоидозом, так и у пациентов с COVID-19 в некоторых случаях наблюдались альвеолярный лимфоцитоз и лимфопения крови, которые рассматривались как потенциальные прогностические индикаторы тяжелого течения этих двух заболеваний. SARS-CoV-2 подавляет АПФ-2, что приводит к увеличению концентрации ангиотензиногена II и продуктов его распада, которые в больших количествах стимулируют апоптоз и являются негативными регуляторами аутофагии. При саркоидозе ренин-ангиотензиновая система остается в центре внимания исследований, учитывая, что определенные полиморфизмы АПФ-2 вовлечены в прогрессирование легочного саркоидоза. Кроме того, молекулярные и биоинформационные исследования показали, что спайковый белок SARS-Cov-2 может также связываться с регулируемым глюкозой белком 78 или белком 5 теплового шока на поверхности клетки, который, как известно, активирует аутофагию через путь киназа АПФ – mTOR. Спайковый белок коронавируса считается основной движущей силой распознавания клеток-хозяев. В гомеостатических условиях в печени крысы и фибробластах человека PDK SARS-Cov-2 и белки обнаруживаются в везикулярной системе, управляемой эндоплазматическим ретикуломом, а затем присоединяются к аутофагосомам, связанным с лизосомами и литическим аутофагическим процессом. Они предположили, что дефект аутофагии, наблюдаемый у пациентов с саркоидозом, может также уменьшать трафик вирусной PDK. Различная восприимчивость к COVID-19 может быть связана с генетической предрасположенностью, включающей варианты аллелей в генах, кодирующих регулирующие факторы аутофагии, это может способствовать, по крайней мере частично, легкому течению COVID-19 у значительной части людей, лишенных сопутствующих заболеваний. Однако эту возможность еще предстоит тщательно проверить, но этот подход может быть и ключом к лечению новой вирусной инфекции [46].

Вакцинация от COVID-19 у пациентов с саркоидозом. Предупреждение развития COVID-19, как и других инфекций, у больных саркоидозом обосновано риском неблагоприятного течения сочетания этих двух заболеваний, связанных с поражением легочной паренхимы и применения иммуносупрессоров. Изоляция, социальная дистанция, ношение масок и перчаток зависят только от пациента, тогда как решение вопроса о вакцинации лежит на плечах врача. В условиях стремительного создания вакцин, проведения параллельных клинических испытаний вакцин Pfizer и Moderna в разных странах пациенты с саркоидозом и аутоиммунными заболеваниями, а также те, кто принимал иммунодепрессанты, были исключены из клинических испытаний. То есть в настоящее время нет опубликованных данных об эффективности вакцины мРНК у пациентов с саркоидозом. Тем не менее Центр по контролю за заболеваниями США (CDC) рекомендует введение вакцины мРНК COVID-19 пациентам с аутоиммунными расстройствами или тем, кто принимает иммунодепрессанты, если у них нет других противопоказаний к вакцинации [47].

Особенно важно у пациентов с саркоидозом учитывать переносимость вакцинации, ее взаимосвязь с течением болезни. Обнадуживает то, что предыдущее исследование вакцинации против гриппа на небольшой выборке пациентов с саркоидозом не выявило обострения болезни сразу после вакцинации, а также в течение 6-месячного периода наблюдения [19]. Вакцинация должна проводиться до запланированной иммуносупрессии, если это клинически возможно. Корректировку иммуносупрессивной терапии для оптимизации ответа на вакцинацию следует проводить только в периоды хорошо контролируемого заболевания. Кроме того, в США вакцинацию от COVID-19 рекомендуется проводить как можно скорее, независимо от активности и тяжести заболевания, за исключением случаев заболевания, угрожающего жизни [48]. Исследователи из Американского колледжа ревматологов разработали алгоритм действий при вакцинации от COVID-19: снижение дозы преднизолона перед вакцинацией рекомендовано, если пациент получает более 20 мг/сут; противомаларийные препараты, сульфасалазин, лефлуноמיד, азатиоприн, микофенолат и анти-ФНО-препараты не требуют коррекции дозы; метотрексат рекомендовано прекратить за неделю до первой дозы вакцины и возобновить прием через неделю после второй дозы. При лечении ритуксимабом первую дозу вводят не ранее, чем через 4 нед после последней инфузии, и после второй дозы возобновляют через 2–4 нед. Однако недавно появились данные о том, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, принимающих инфликсимаб, антигильный ответ на SARS-Cov-2 может быть ослаблен [49]. В настоящее время неизвестно, применимо ли это к пациентам с саркоидозом, но рекомендации могут развиваться по мере появления новых данных. Тем не менее американские эксперты в области саркоидоза настоятельно рекомендуют проводить вакцинацию больным с этим гранулематозом, обосновывая это

двумя основными факторами – повышением восприимчивости к инфекциям при иммуносупрессивной терапии и риском тяжелой дыхательной недостаточности при возникновении COVID-19 при саркоидозе с большим снижением легочных объемов [50].

Выводы. С точки зрения доказательной медицины вопрос о безопасности и эффективности вакцинации пациентов с саркоидозом остается открытым. Существующая международная позиция строится на экстраполяции опыта применения других вакцин при саркоидозе и применения вакцин против COVID-19 при других заболеваниях. Понимание COVID-19 как тяжелого, угрожающего жизни заболевания делает обоснованной вакцинацию, но ключевой позицией являются оценка потенциальных рисков и коррекция иммуносупрессивной терапии. По возможности вакцинацию следует проводить до применения гормонов и иммуносупрессоров.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин, А.Г. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 1: Классификация, этиопатогенез, клиника / А.Г. Чучалин, А.А. Визель, М.М. Илькович [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7 (4). – С.62–70.
2. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study / P. Aveyard, M. Gao, N. Lindson [et al.] // Lancet Respir Med. – 2021. Apr 1:S2213-2600(21)00095-3. – DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00095-3.
3. Визель, И.Ю. Роль инфекции в патогенезе саркоидоза / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Практическая медицина. – 2010. – Т.1 (40). – С.14–17.
4. Infection prevention in sarcoidosis: proposal for vaccination and prophylactic therapy / H. Syed, C. Ascoli, C.F. Linssen [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2020. – Vol. 37 (2). – P.87–98. – DOI: 10.36141/svdlid.v37i2.9599.
5. Гармаш, Ю.Ю. Обострение латентной туберкулезной инфекции у пациентов с саркоидозом, подвергающихся иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами / Ю.Ю. Гармаш, С.Е. Борисов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 3. – P.71–73.
6. Recommendations for prevention of community-acquired pneumonia with bacteremia as the leading form of invasive pneumococcal infections in the population of people over 50 years of age and risk groups above 19 years of age / P. Albrecht, A. Antczak, W. Hryniewicz [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. – 2014. – Vol. 36 (212). – P.79–87.
7. Интегральная модель диагностики и наблюдения больных саркоидозом в современных условиях / А.А. Визель, О.В. Булашова, Н.Б. Амиров [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С.74–79.
8. Визель, И.Ю. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8 (5). – С.18–26.
9. Ungprasert, P. Sarcoidosis Increases Risk of Hospitalized Infection. A Population-based Study, 1976–2013 / P. Ungprasert, C.S. Crowson, E.L. Matteson // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2017. – Vol. 14 (5). – P.676–681. – DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-750OC.
10. Infection risk in sarcoidosis patients treated with methotrexate compared to azathioprine: A retrospective 'target trial' emulated with Swedish real-world data / M. Rossides, S. Kullberg, D. Di Giuseppe [et al.] // Respirology. – 2021. – Vol. 26 (5). – P.452–460. – DOI: 10.1111/resp.14001.
11. Infection prevention in sarcoidosis: proposal for vaccination and prophylactic therapy / H. Syed, C. Ascoli, C.F. Linssen [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2020. – Vol. 37 (2). – P.87–98. – DOI: 10.36141/svdlid.v37i2.9599. Epub 2020 Jun 30. PMID: 33093774; PMCID: PMC7569559.
12. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines / P.R. Krause, T.R. Fleming, I.M. Longini [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 385 (2). – P.179–186.
13. Pneumococcal vaccine and patients with pulmonary diseases / M. Mirsaeidi, G. Ebrahimi, M.B. Allen, S. Aliberti // Am. J. Med. – 2014. – Vol. 127 (9). – P.886, e1-8. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.010.
14. Mirsaeidi, M. Pneumococcal vaccines: understanding centers for disease control and prevention recommendations / M. Mirsaeidi, D.E. Schraufnagel // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2014. – Vol. 11, № 6. – P.980–985.
15. Vaccination Guidelines for Patients With immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies / K. Papp, B. Haraoui, D. Kumar [et al.] // J. Cutan. Med. Surg. – 2019. – Vol. 23 (1). P.50–74.
16. Results of hepatitis B vaccination in sarcoidosis / A. Mert, M. Bilir, R. Ozaras [et al.] // Respiration. – 2000. – Vol. 67 (5). – P.543–545. – DOI: 10.1159/000067471.
17. Results of tetanus vaccination in sarcoidosis / E.C. Seyhan, G. Günlüoğlu, S. Altın [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2012. – Vol. 29 (1). – P.3–10.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule. – Unites States, 2020. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>. Accessed April 16, 2019.
19. Influenza vaccination in patients with pulmonary sarcoidosis: efficacy and safety / S. Tavana, H. Argani, S. Gholamin [et al.] // Influenza Other Respir. Viruses. – 2012. – Vol. 6 (2). – P.136–141. – DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00290.x. Epub 2011 Sep 28.
20. Саркоидоз как системный гранулематоз / А.Г. Хоменко, В.В. Ерохин, В.П. Филиппов [и др.]. – Москва: Медицина, 1999. – 39 с.
21. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum? / R. Agrawal, A.R. Kee, L. Ang [et al.] // Tuberculosis (Edinb). – 2016. – Vol. 98. – P.21–26. – DOI: 10.1016/j.tube.2016.01.003.
22. Peroxynitrite in sarcoidosis: relation to Mycobacterium stationary phase / A. Dubaniewicz, L. Kalinowski, M. Dudziak [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2015. – Vol. 866. – P.41–49. – DOI: 10.1007/5584_2015_139.
23. Greally, J.F. Sarcoidosis following B.C.G. vaccination in a lymphopaenic boy / J.F. Greally, D. Manning, B. McNicholl // Sarcoidosis. – 1989. – Vol. 6 (2). – P.156–157.
24. Osborne, G.E. Juvenile sarcoidosis after BCG vaccination / G.E. Osborne, E. Mallon, S.C. Mayou // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 48 (5 Suppl). – S99–102. – DOI: 10.1067/mjd.2003.158.

25. *Bellet, J.S.* Skin complications of Bacillus Calmette-Guérin immunization / J.S. Bellet, N.S. Prose // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 18 (2). – P.97–100.
26. *Berdel, W.* Treatment of sarcoidosis by old tuberculin, blood and BCG. I. Results / W. Berdel, W.E. Berdel // *Z. Erkr. Atmungsorgane.* – 1979. – Vol. 153 (2). – P.189–193.
27. *Berdel, W.E.* Treatment of sarcoidosis by old tuberculin, blood and BCG. II. Case reports / W.E. Berdel, W. Berdel // *Z. Erkr. Atmungsorgane.* – 1979. – Vol. 153 (2). – P.194–199.
28. Uveitis sarcoidosis presumably initiated after administration of Shingrix Vaccine / M. Heydari-Kamjani, I. Vante, P. Uppal [et al.] // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11 (6). – P.e4920. – DOI: 10.7759/cureus.4920.
29. Sarcoidosis under dendritic cell vaccination immunotherapy in long-term responding patients with metastatic melanoma / U. Uslu, M. Erdmann, S. Schliep [et al.] // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37 (6). – P.3243–3248.
30. *Psaltis, N.M.* Systemic sarcoidosis and red dye granulomatous tattoo inflammation after influenza vaccination: a case report and review of literature / N.M. Psaltis, R.G. Gardner, W.J. Denton // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2014. – Vol. 22 (4). – P. 314–321. – DOI: 10.3109/09273948.2014.891041.
31. Retinal artery vasculitis secondary to administration of influenza vaccine / G.S. Williams, S. Evans, D. Yeo, A. Al-Bermani // *BMJ Case Rep.* – 2015. – Vol. 2015. – pii: bcr2015211971. – DOI: 10.1136/bcr-2015-211971.
32. Beyond Covid-19 vaccination-associated pitfalls on [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose (FDG) PET: a case of a concomitant sarcoidosis / M. Bauckneht, T. Aloè, E. Tagliabue [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2021. – Vol. 48 (8). – P.2661–2662. – DOI: 10.1007/s00259-021-05360-w.
33. Risk and outcome of COVID-19 infection in sarcoidosis patients: results of a self-reporting questionnaire / R.P. Baughman, E.E. Lower, M. Buchanan [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2020. – Vol. 37 (4). – P.e2020009. – DOI: 10.36141/svld.v37i4.10726.
34. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P.1054–1062. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
35. When the game changes: guidance to adjust sarcoidosis management during the coronavirus disease 2019 Pandemic / N.J. Weiss, P. Korsten, H.J. Syed [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 158 (3). – P.892–895. – DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.033.
36. Moderate or severe impairment in pulmonary function is associated with mortality in sarcoidosis patients infected with SARS-CoV-2 / A.S. Morgenthau, M.A. Levin, R. Freeman [et al.] // *Lung.* – 2020. – Vol. 198 (5). – P.771–775. – DOI: 10.1007/s00408-020-00392-9.
37. Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis / A.H. Györfi, M. Kopp, M. May [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 2020. – P.218–258. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218258.
38. *Куклина, Г.М.* Описание течения инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией: волосатоклеточным лейкозом, хронической формой генерализованного саркоидоза, тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Клинический случай / Г.М. Куклина, Н.Н. Макарянц // *Consilium Medicum.* – 2021. – Т. 23 (3). – С.292–295. – DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200815.
39. On Behalf Of The SarcoGEAS-Semi Registry. Characterization and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Sarcoidosis / P. Brito-Zerón, B. Gracia-Tello, A. Robles [et al.] // *Viruses.* – 2021. – Vol. 27, № 13 (6). – P.1000. – DOI: 10.3390/v13061000.
40. *Лебедева, М.В.* Лабораторная диагностика в оценке течения генерализованного саркоидоза у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию / М.В. Лебедева, В.Д. Бекетов, Н.В. Чеботарева // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2021. – № 66 (S4). – С.36.
41. COVID-19 pneumonia in a patient with sarcoidosis: A case report / H. Ramdani, K. Benelhosni, N. Moatassim Billah, I. Nassar // *Clin. Case Rep.* – 2020. – Vol. 9 (2). – P.910–913. – DOI: 10.1002/ccr3.3684.
42. Investigation of sarcoidosis patients during COVID-19 pandemic / A. Kiani, F. Razavi, N. Bandegani [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2020. – Vol. 37 (4). – P.e2020015. – DOI: 10.36141/svld.v37i4.9588.
43. COVID-19-triggered sarcoidal granulomas mimicking scar sarcoidosis / A. Polat Ekinçi, N. Büyükbabani, S. Meşe [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2021. – Vol. 35 (8). – P.e477-e480. – DOI: 10.1111/jdv.17286.
44. *Southern, B.D.* Patients with interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis are at high risk for severe illness related to COVID-19 / B.D. Southern // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2020. – Jun 18. – URL: <https://www.ccmj.org/content/early/2020/06/16/ccjm.87a.ccc026>
45. *Ozbalci, D.* A tale of two diseases: Sarcoidosis, COVID-19 and new therapeutic options with dual RAS inhibition and tetanus-diphtheria vaccine / D. Ozbalci // *Med. Hypotheses.* – 2021. – Vol. 152. – P.110619. – DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110619.
46. Modeling potential autophagy pathways in COVID-19 and sarcoidosis / A. Calender, D. Israel-Biet, D. Valeyre, Y. Pacheco // *Trends Immunol.* – 2020. – Vol. 41 (10). – P.856–859. – DOI: 10.1016/j.it.2020.08.001.
47. Prevention CfDcA. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States (2020). – URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinic>
48. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases – version 1 / J.R. Curtis, S.R. Johnson, D.D. Anthony [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73 (7). – P.1093–1107. – DOI: 10.1002/art.41734. [Epub ahead of print].
49. AntiSARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab / N.A. Kennedy, J.R. Goodhand, C. Bewshea [et al.] // *Gut.* – 2021. – Vol. 70. – P.865–875. – DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324388.
50. COVID-19 and Sarcoidosis, Readiness for Vaccination: Challenges and Opportunities / M. Manansala, A. Chopra, R.P. Baughman [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. – P.672028. – DOI: 10.3389/fmed.2021.672028.

REFERENCES

1. Chuchalin AG, Vizel' AA, Il'kovich MM, Avdeev SN, Amirov NB, Baranova OP, Borisov SE, Vizel' IYu, Lovachyova OV, Ovsyannikov NV, Petrov DV, Romanov VV, Samsonova MV, Solov'eva IP, Solov'eva IP, Stepanyan IE, Tyurin IE, Chernyaev AL, Shmelyov EI, Shmelyova NM. Diagnostika i lechenie sarkoidoza: rezyume federal'nyh soglasitel'nyh klinicheskikh rekomendacii; Chast' 1: Klassifikaciya, etiopatogenez, klinika [Diagnosis and treatment of sarcoidosis: summary of federal consensus clinical guidelines; Part 1: Classification, etiopathogenesis, clinic]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* [Bulletin of contemporary clinical medicine]. 2014 7 (4): 62-70.
2. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, Coupland CAC, Tan PS, Cliff AK, Harrison D, Gould DW, Pavord ID, Hippisley-Cox J. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr

- 1: S2213-2600(21)00095-3. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00095-3.
3. Vizeľ IYu, Vizeľ AA. Rol' infekcii v patogeneze sarkoidoza [The role of infection in the pathogenesis of sarcoidosis]. *Prakticheskaya medicina [Practical medicine]*. 2010; 1 (40): 14-17.
 4. Syed H, Ascoli C, Linssen CF, Vagts C, Iden T, Syed A, Kron J, Polly K, Perkins D, Finn PW, Novak R, Drent M, Baughman R, Sweiss NJ. Infection prevention in sarcoidosis: proposal for vaccination and prophylactic therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020; 37 (2): 87-98. DOI: 10.36141/svld.v37i2.9599.
 5. Garmash YuYu, Borisov SE. Obostrenie latentnoj tuberkuleznoj infekcii u pacientov s sarkoidozom, podvergayushchihsia immunosuppressivnoj terapii glyukokortikosteroidami [Exacerbation of latent tuberculosis infection in patients with sarcoidosis undergoing immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids]. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]*. 2016; 3: 71-73.
 6. Albrecht P, Antczak A, Hryniewicz W, Skoczyńska A, Radzikowski A, Kedziora-Kornatowska K, Bernatowska E, Stompór T, Grodzicki T, Gyrczuk E, Imiela J, Jedrzejczak W, Windak A. Recommendations for prevention of community-acquired pneumonia with bacteremia as the leading form of invasive pneumococcal infections in the population of people over 50 years of age and risk groups above 19 years of age. *Pol Merkur Lekarski*. 2014; 36 (212): 79-87.
 7. Vizeľ AA, Bulashova OV, Amirov NB, Dmitriev EG, Kazakov IM, Islamova LV, Guryleva ME, Nasretdinova GR. Integral'naya model' diagnostiki i nablyudeniya bol'nyh sarkoidozom v sovremennyh usloviyah [An integral model of diagnostics and observation of patients with sarcoidosis in modern conditions]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2003; 3: 74-79.
 8. Vizeľ IYu, Vizeľ AA. Charakteristika registra bol'nyh sarkoidozom v Respublike Tatarstan [Characteristics of the register of patients with sarcoidosis in the Republic of Tatarstan]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of contemporary clinical medicine]*. 2015; 8 (5): 18-26.
 9. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Sarcoidosis Increases Risk of Hospitalized Infection. A Population-based Study, 1976-2013. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (5): 676-681. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-750OC.
 10. Rossides M, Kullberg S, Di Giuseppe D, Eklund A, Grunewald J, Askling J, Arkema EV. Infection risk in sarcoidosis patients treated with methotrexate compared to azathioprine: A retrospective 'target trial' emulated with Swedish real-world data. *Respirology*. 2021 May; 26 (5): 452-460. DOI: 10.1111/resp.14001.
 11. Syed H, Ascoli C, Linssen CF, Vagts C, Iden T, Syed A, Kron J, Polly K, Perkins D, Finn PW, Novak R, Drent M, Baughman R, Sweiss NJ. Infection prevention in sarcoidosis: proposal for vaccination and prophylactic therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020; 37 (2): 87-98. DOI: 10.36141/svld.v37i2.9599.
 12. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, Peto R, Briand S, Heymann DL, Beral V, Snape MD, Rees H, Roper AM, Balicer RD, Cramer JP, Muñoz-Fontela C, Gruber M, Gaspar R, Singh JA, Subbarao K, Van Kerkhove MD, Swaminathan S, Ryan MJ, Henao-Restrepo AM. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. *N Engl J Med*. 2021 Jul 8; 385 (2): 179-186. DOI: 10.1056/NEJMRS2105280.
 13. Mirsaeidi M, Ebrahimi G, Allen MB, Aliberti S. Pneumococcal vaccine and patients with pulmonary diseases. *Am J Med*. 2014; 127 (9): 886. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.010.
 14. Mirsaeidi M, Schraufnagel DE. Pneumococcal vaccines: understanding centers for disease control and prevention recommendations. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11 (6): 980-985.
 15. Papp K, Haraoui B, Kumar D, et al. Vaccination Guidelines for Patients With immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg*. 2019; 23 (1): 50-74.
 16. Mert A, Bilir M, Ozaras R, Tabak F, Karayel T, Senturk H. Results of hepatitis B vaccination in sarcoidosis. *Respiration*. 2000; 67 (5): 543-545. DOI: 10.1159/000067471.
 17. Seyhan EC, Günlüoğlu G, Altın S, Cetinkaya E, Sökücü S, Uzun H, Düger M. Results of tetanus vaccination in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012; 29 (1): 3-10.
 18. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule, United States. 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>
 19. Tavana S, Argani H, Gholamin S, Razavi SM, Keshtkar-Jahromi M, Talebian AS, Moghaddam KG, Sepehri Z, Azad TM, Keshtkar-Jahromi M. Influenza vaccination in patients with pulmonary sarcoidosis: efficacy and safety. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012; 6 (2): 136-141. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00290.x
 20. Homenko AG, Erohin VV, Filippov VP, et al. Sarkoidoz kak sistemnyj granulomatoz [Sarcoidosis as a systemic granulomatosis]. *Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]*. 1999; 39 p.
 21. Agrawal R, Kee AR, Ang L, Tun Hang Y, Gupta V, Kon OM, Mitchell D, Zierhut M, Pavesio C. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum? *Tuberculosis (Edinb)*. 2016; 98: 21-26. DOI: 10.1016/j.tube.2016.01.003.
 22. Dubaniewicz A, Kalinowski L, Dudziak M, Kalinowska A, Singh M. Peroxynitrite in sarcoidosis: relation to Mycobacterium stationary phase. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 866: 41-49. DOI: 10.1007/5584_2015_139.
 23. Grealley JF, Manning D, McNicholl B. Sarcoidosis following BCG vaccination in a lymphopaenic boy. *Sarcoidosis*. 1989; 6 (2): 156-157.
 24. Osborne GE, Mallon E, Mayou SC. Juvenile sarcoidosis after BCG vaccination. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48 (5 Suppl): 99-102. DOI: 10.1067/mjd.2003.158.
 25. Bellet JS, Prose NS. Skin complications of Bacillus Calmette-Guérin immunization. *Curr Opin Infect Dis*. 2005; 18 (2): 97-100.
 26. Berdel W, Berdel WE. Treatment of sarcoidosis by old tuberculin, blood and BCG I Results. *Z Erkr Atmungsorgane*. 1979; 153 (2): 189-193.
 27. Berdel WE, Berdel W. Treatment of sarcoidosis by old tuberculin, blood and BCG. II. Case reports. *Z Erkr Atmungsorgane*. 1979; 153 (2): 194-199.
 28. Heydari-Kamjani M, Vante I, Uppal P, Demory Beckler M, Kesselman MM. Uveitis sarcoidosis presumably initiated after administration of Shingrix Vaccine. *Cureus*. 2019; 11 (6): e4920. DOI: 10.7759/cureus.4920.
 29. Uslu U, Erdmann M, Schliep S, Dörrie J, Schaft N, Schuler G, Schuler-Thurner B. Sarcoidosis under dendritic cell vaccination immunotherapy in long-term responding patients with metastatic melanoma. *Anticancer Res*. 2017; 37 (6): 3243-3248.
 30. Psaltis NM, Gardner RG, Denton WJ. Systemic sarcoidosis and red dye granulomatous tattoo inflammation after influenza vaccination: a case report and review of literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014; 22 (4): 314-321. DOI: 10.3109/09273948.2014.891041.
 31. Williams GS, Evans S, Yeo D, Al-bermani A. Retinal artery vasculitis secondary to administration of influenza vaccine. *BMJ Case Rep*. 2015: bcr2015211971. DOI: 10.1136/bcr-2015-211971.

32. Bauckneht M, Aloè T, Tagliabue E, Cittadini G, Guadagno A, Morbelli S, Barisione E. Beyond Covid-19 vaccination-associated pitfalls on [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose (FDG) PET: a case of a concomitant sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jul; 48 (8): 2661-2662. DOI: 10.1007/s00259-021-05360-w.
33. Baughman RP, Lower EE, Buchanan M, Rottoli P, Drent M, Sellares J, Terwiel M, Elfferich M, Francesqui J, Barriuso Cabrerizo MR, Sweiss N, Martone F, Al-Hakim T, Judson MA. Risk and outcome of COVID-19 infection in sarcoidosis patients: results of a self-reporting questionnaire. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020; 37 (4): e2020009. DOI: 10.36141/svld.v37i4.10726.
34. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
35. Sweiss NJ, Korsten P, Syed HJ, Syed A, Baughman RP, Yee AMF, Culver DA, Sosenko T, Azuma A, Bonella F, Costabel U, Drake WP, Drent M, Lower EE, Israel-Biet D, Mostard RLM, Nunes H, Rottoli P, Spagnolo P, Wells AU, Wuyts WA, Judson MA. When the game changes: guidance to adjust sarcoidosis management during the coronavirus disease 2019 Pandemic. *Chest*. 2020; 158 (3): 892-895. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.033.
36. Morgenthau AS, Levin MA, Freeman R, Reich DL, Klang E. Moderate or severe impairment in pulmonary function is associated with mortality in sarcoidosis patients infected with SARS-CoV-2. *Lung*. 2020; 198 (5): 771-775. DOI: 10.1007/s00408-020-00392-9.
37. Györfi AH, Kopp M, May M, Vetter M, Uder M, Kremer AE, Schett G, Harrer T, Distler JHW. Glucocorticoid-induced relapse of COVID-19 in a patient with sarcoidosis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 30; annrheumdis-2020-218258. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218258.
38. Kuklina GM, Makar'yanc NN. Opisaniye techeniya infekcii COVID-19 u pacienta s mnozhestvennoj komorbidnoj patologiej: volosatokletochnym lejkozom, hronicheskoy formoj generalizovannogo sarkoidoza, trombozom glubokih ven nizhnih konechnostej; Klinicheskij sluchaj [Description of the course of COVID-19 infection in a patient with multiple comorbid pathology: hairy cell leukemia, chronic generalized sarcoidosis, deep vein thrombosis of the lower extremities; Clinical case]. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 292-295. DOI 10.26442/20751753.2021.3.200815
39. Brito-Zerón P, Gracia-Tello B, Robles A, Alguacil A, Bonet M, De-Escalante B, Noblejas-Mosso A, Gómez-de-la-Torre R, Akasbi M, Pérez-de-Lis M, Pérez-Alvarez R, Ramos-Casals M, On Behalf Of The SarcoGEAS-Semi Registry. Characterization and Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with sarcoidosis. *Viruses*. 2021; 13 (6): 1000. DOI: 10.3390/v13061000.
40. Lebedeva MV, Beketov VD, Chebotareva NV. Laboratornaya diagnostika v ocenke techeniya generalizovannogo sarkoidoza u bol'nyh, perenesshih novuyu koronavirusnuyu infekciyu [Laboratory diagnostics in assessing the course of generalized sarcoidosis in patients who have undergone a new coronavirus infection]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*. 2021; 66 (S4): 36.
41. Ramdani H, Benelhosni K, Moatassim Billah N, Nassar I. COVID-19 pneumonia in a patient with sarcoidosis: A case report. *Clin Case Rep*. 2020; 9 (2): 910-913. DOI: 10.1002/ccr3.3684.
42. Kiani A, Razavi F, Bandegani N, Farahani M, Abedini A. Investigation of sarcoidosis patients during COVID-19 pandemic. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020; 37 (4): e2020015. DOI: 10.36141/svld.v37i4.9588
43. Polat Ekinci A, Büyükbabani N, Meşe S, Pehlivan G, Okumuş NG, Ağaçfidan A, Özkaya E. COVID-19-triggered sarcoidal granulomas mimicking scar sarcoidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Aug; 35 (8): e477-e480. DOI: 10.1111/jdv.17286.
44. Southern BD. Patients with interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis are at high risk for severe illness related to COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020; <https://www.ccmj.org/content/early/2020/06/16/ccjm.87a.ccc026> DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc026.
45. Ozbalci D. A tale of two diseases: Sarcoidosis, COVID-19 and new therapeutic options with dual RAS inhibition and tetanus-diphtheria vaccine. *Med Hypotheses*. 2021; 152: 110619. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110619.
46. Calender A, Israel-Biet D, Valeyre D, Pacheco Y. Modeling potential autophagy pathways in COVID-19 and sarcoidosis. *Trends Immunol*. 2020; 41 (10): 856-859. DOI: 10.1016/j.it.2020.08.001.
47. Prevention CfDca. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinic>
48. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases – version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (7): 1093-1107. DOI: 10.1002/art.41734.
49. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, et al. AntiSARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*. 2021; 70: 865–875. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324388.
50. Manansala M, Chopra A, Baughman RP, Novak R, Lower EE, Culver DA, Korsten P, Drake WP, Judson MA, Sweiss N. COVID-19 and Sarcoidosis, Readiness for Vaccination: Challenges and Opportunities. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 672028. DOI: 10.3389/fmed.2021.672028.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМНОГО ВЛИЯНИЯ ДВУХ ПАНДЕМИЙ

КОВАЛЕНКО ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

ИВАНОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(988)242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

КОРОЛЬ ИННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

БИЖЕВА ТАМИЛА ВЯЧЕСЛАВОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3098-8350; ординатор второго года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(964)937-71-13, e-mail: tamila.bechmukova@mail.ru

Реферат. Введение. Возникшая в конце 2019 г. в Китае пандемия COVID-19 по-прежнему остается глобальной проблемой здравоохранения. Растущая заболеваемость сахарным диабетом делает необходимой оценку взаимного влияния этих двух заболеваний на прогноз пациентов. **Цель исследования** – провести обзор актуальной информации о влиянии вируса SARS-CoV-2 на течение сахарного диабета и смертность, рассмотреть вероятность развития впервые выявленного сахарного диабета у пациентов, перенесших COVID-19, проанализировать возможности сахароснижающей терапии в лечении сахарного диабета на фоне COVID-19. **Материал и методы.** Проведен поиск литературных источников в базе данных PubMed по ключевым словам: COVID-19, SARS-CoV-2 и сахарный диабет. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. **Результаты и их обсуждение.** После просмотра около 9000 источников литературы были проанализированы 295 наиболее значимых публикаций, 60 из которых вошли в данную работу. Плохо контролируемый сахарный диабет, по-видимому, независимо связан с тяжестью течения COVID-19 и высоким риском смерти. Пациенты с тяжелым течением COVID-19 на фоне сахарного диабета более подвержены разрушительному влиянию «цитокинового шторма». На фоне присоединения к сахарному диабету инфекции SARS-CoV-2 возникает декомпенсация заболевания с гипергликемией, трудно поддающейся коррекции даже с помощью инсулинотерапии. Вирус SARS-CoV-2 обладает способностью связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, которые экспрессируются в β -клетках, что может привести к быстрому ухудшению метаболизма с развитием диабетического кетоацидоза или гипергликемического гиперосмолярного синдрома. Существует гипотеза о потенциальной связи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием впервые выявленного сахарного диабета посредством прямого влияния вируса на β -клетки поджелудочной железы. Прием некоторых сахароснижающих препаратов может быть продолжен при заражении вирусом SARS-CoV-2 с положительным эффектом. **Выводы.** Необходимы дополнительные исследования для определения роли вируса SARS-CoV-2 в развитии острых осложнений и манифестации сахарного диабета. Возможности современной сахароснижающей терапии диабета при COVID-19 в целом оцениваются позитивно и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, сахарный диабет, гипергликемия, сахароснижающие препараты.

Для ссылки: Сахарный диабет и COVID-19. Особенности взаимного влияния двух пандемий / Ю.С. Коваленко, Л.А. Иванова, И.В. Король, Т.В. Бижева // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С. 58–66. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).58-66.

DIABETES MELLITUS AND COVID-19. FEATURES OF THE MUTUAL INFLUENCE OF THE TWO PANDEMICS

KOVALENKO JULIYA S., ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

IVANOVA LIUDMILA A., ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(988)242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

KOROL' INNA V., ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; C. Med. Sci., associate professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

BIZHEVA TAMILA V., ORCID ID: 0000-0002-3098-8350; second year clinical resident of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(964)937-71-13, e-mail: tamila.bechmukova@mail.ru

Abstract. Background. The COVID-19 pandemic that emerged in China in late 2019 continues to be a global public health problem. The growing incidence of diabetes mellitus makes it necessary to assess the mutual impact of these

two diseases on the patient prognosis. **Aim.** The aim of the study was to review the current information about the effect of SARS-CoV-2 virus on the course of diabetes mellitus and mortality, to consider the probability of developing newly diagnosed diabetes mellitus in patients who underwent COVID-19, and to analyze the possibilities of hypoglycemic therapy in the treatment of COVID-19 diabetic disease. **Material and methods.** Literature sources were searched in the PubMed database, using the keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, and diabetes mellitus. The analysis included literature reviews, meta-analyses, systematic reviews, and clinical trials. **Results and discussion.** After reviewing about 9,000 sources of literature, 295 of the most relevant publications were analyzed, 60 of which were included in this paper. Insufficiently controlled diabetes mellitus appears to be independently associated with COVID-19 severity and high risk of death. Patients with severe COVID-19 in the background of diabetes mellitus are more susceptible to the damaging effects of the cytokine storm. Against the background of SARS-CoV-2 infection joining diabetes mellitus, decompensation of the disease with hyperglycemia occurs, which is difficult to correct even with insulin therapy. SARS-CoV-2 virus has the ability to bind to angiotensin-converting enzyme type 2 receptors that are expressed in β -cells, which can lead to rapid metabolic deterioration with the development of diabetic ketoacidosis or hyperglycemic hyperosmolar syndrome. There is a hypothesis of a potential link between SARS-CoV-2 infection and the development of newly diagnosed diabetes through a direct effect of the virus on pancreatic β -cells. Certain blood glucose-lowering drugs can be continued when infected with SARS-CoV-2 with a positive effect. **Conclusions.** More research is needed to determine the role of SARS-CoV-2 virus in the development of acute complications and manifestation of diabetes mellitus. Possibilities of modern hypoglycemic therapy of diabetes in COVID-19 are generally evaluated positively and require further study.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, diabetes mellitus, hyperglycemia, antihyperglycemic agents.

For reference: Kovalenko JuS, Ivanova LA, Korol' IV, Bizheva NV. Diabetes mellitus and COVID-19. Features of the mutual effects of the two pandemics. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 58-66.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).58-66.

Введение. В XXI в., в эпоху эпидемии сахарного диабета (СД), человечество столкнулось с новой проблемой, которая приобрела размеры пандемии, – инфекцией SARS-CoV-2. По данным Международной федерации диабета, в 2019 г. СД стал причиной смерти 4,2 млн людей, 463 млн в возрасте от 20 до 79 лет поставлен диагноз СД. Согласно прогнозам к 2045 г. число больных диабетом вырастет до 700 млн [1]. Несмотря на создание вакцин, с высокой эффективностью способных защищать от заражения вирусом SARS-CoV-2, заболеваемость и смертность от COVID-19 остаются высокими. В связи с этим изучение особенностей течения СД на фоне инфекции COVID-19 и оценка взаимного влияния двух заболеваний на прогноз представляют большой интерес.

Цель исследования – обзор актуальной информации о влиянии вируса SARS-CoV-2 на течение СД и смертность, оценка вероятности развития впервые выявленного СД у пациентов, перенесших COVID-19, анализ возможностей сахароснижающей терапии в лечении СД на фоне COVID-19.

Материал и методы. Проведен поиск литературных источников в базе данных PubMed по ключевым словам: COVID-19, SARS-CoV-2 и diabetes mellitus. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. Был проведен отбор наиболее информативных и актуальных статей. Глубина поиска не ограничивалась, поскольку абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 2 года.

Результаты и их обсуждение. После просмотра около 9000 источников литературы были проанализированы 295 наиболее значимых публикаций, 60 из которых вошли в данную работу.

Краткая характеристика вируса SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 – это вирус, представляющий собой одноцепочечный геном РНК, который заключен в белково-липидный бислой. SARS-CoV-2 на 82% гомологичен человеческому SARS-CoV, кото-

рый вызывает тяжелый острый респираторный синдром [2]. В клетках человека основным рецептором для SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) [3], который широко представлен в альвеолярных клетках легких, сердечных миоцитах, эндотелии сосудов и различных других типах клеток [4]. У людей основным путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный [5]. Как правило, у пациентов с COVID-19 симптомы развиваются через 5–6 дней после заражения. Подобно SARS-CoV и связанному с ним ближневосточному респираторному синдрому (MERS)-CoV, инфекция SARS-CoV-2 вызывает легкие симптомы на начальной стадии в среднем в течение 2 нед, но может перерасти в тяжелое заболевание, включая синдром системного воспалительного ответа, острый респираторный дистресс-синдром, поражение нескольких органов и шок [6].

Связь между СД и тяжелым течением COVID-19, влияние на смертность. Уровень смертности от COVID-19, по разным оценкам, составляет 0,5–1,0% [7, 8]. На риск смерти и тяжелого течения инфекции влияет много факторов, но наибольшее значение имеет пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, включая СД. Так, недавние исследования показали, что у пожилых лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и легких и/или СД риск осложнений от инфекции SARS-CoV-2 значительно повышен [9]. Действительно, высокие показатели глюкозы в крови и недостаточный гликемический контроль могут способствовать усилению воспалительной реакции, нарушениям в системе свертывания крови и дыхательной функции, что приводит к тяжелому течению COVID-19 и увеличению смертности [10]. Кроме того, наличие типичных осложнений СД (сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек) в сочетании с COVID-19 ухудшают прогноз [11]. Пациенты с СД, как правило, попадают в более высокие категории тяжести инфекции SARS-CoV-2, чем те,

у кого нет диабета [12, 13]. Неудовлетворительный контроль гликемии ведет к повышению потребности в лекарствах и госпитализации, а также к увеличению смертности [14, 15]. В большинстве доступных публикаций о COVID-19 не проводится различий между типами СД и в основном обсуждается СД II типа из-за его высокой распространенности. В ряде исследований показано, что пациенты с СД II типа чаще нуждаются в госпитализации и лечении в отделении интенсивной терапии, а также имеют более длительный срок пребывания в стационаре и более высокую смертность от COVID-19 [11, 16, 17]. Многоцентровое ретроспективное исследование в Китае показало, что высокий уровень глюкозы натощак ($\geq 7,0$ ммоль/л) при поступлении в стационар был независимым предиктором повышенной смертности у пациентов с COVID-19, у которых ранее не было СД [18].

Наличие СД и индивидуальные показатели глюкозы крови, по-видимому, независимо связаны с тяжестью COVID-19 и высоким риском смерти [19]. Так, в Китае показатель летальности составлял 7,3% среди пациентов с диабетом (преимущественно СД II типа), в то время как общий показатель летальности был равен 2,3% [6]. В ретроспективном исследовании, проведенном в США, смертность составила 14,8% среди пациентов с диабетом и 28,8% – с диабетом и неконтролируемой гипергликемией по сравнению с 6,2% больных без нарушений углеводного обмена [20]. Результаты популяционного когортного исследования в Великобритании показали, что общий уровень смертности пациентов с СД II типа составлял 260 на 100 000 человек по сравнению с 27 на 100 000 человек в общей популяции без диабета с поправкой на возраст, пол, социально-экономические факторы и другие сопутствующие заболевания [относительный риск (ОР) – 1,80 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,75–1,86] [11]. Таким образом, не остается сомнений о взаимном влиянии СД и инфекции SARS-CoV-2, которые отягчают течение друг друга и требуют повышенного внимания к данной категории пациентов.

Возраст, ожирение и другие сопутствующие патологии коррелируют с тяжестью заболевания при диабете в наблюдаемых исследованиях, но взаимосвязь между этими факторами риска является сложной [21]. Как диабет, так и ожирение, по-видимому, являются независимыми факторами риска тяжелого течения COVID-19, но в зависимости от изучаемой популяции и исхода один из них может оказаться сильнее другого. Например, распространенность диабета растет с возрастом, который является сильным предиктором смерти от COVID-19. СД II типа, как правило, является заболеванием пожилого возраста, поэтому нельзя однозначно сказать, является ли СД фактором риска COVID-19 в данном случае. Ожирение обратно связано с возрастом, что может снизить его силу как фактора риска смертности. Тем не менее ожирение уже является воспалительным состоянием, поскольку адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины-1, -6 и -10 [22]. Кроме того, ожирение вызывает

ограничение дыхания из-за висцерального жира, что является сильным фактором риска госпитализации, поступления в отделение интенсивной терапии и дыхательной недостаточности [12].

Иммунологические маркеры тяжелого течения COVID-19 на фоне СД. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 развивается «цитокиновый шторм», который является потенциально опасным для жизни состоянием [23]. Пациенты с COVID-19 и СД более подвержены разрушительному действию «цитокинового шторма», чем пациенты без диабета [24]. Ретроспективное исследование 317 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 показало наличие в крови активных воспалительных маркеров (интерлейкин-6 и лактатдегидрогеназа) в течение 24 ч после госпитализации, которые коррелировали с тяжестью заболевания. Кроме того, уровни ИЛ-6 и лактатдегидрогеназы в крови являются независимыми предикторами тяжести COVID-19 [25]. За счет усиления окислительного стресса ИЛ-6 может повреждать белки, липиды и дезоксирибонуклеиновую кислоту, а также ухудшать структуру и функции организма. Предполагается, что этот эффект может привести к быстрому прогрессированию COVID-19 у пациентов с СД [26]. У пациентов с COVID-19 и СД отмечается не только повышение ИЛ-6, но и высокие концентрации других биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, сывороточный ферритин и более высокая скорость оседания эритроцитов по сравнению с пациентами без диабета [16]. Эти данные подтверждаются результатами многоцентрового исследования в китайской популяции пациентов с COVID-19 (952 с диабетом и 6385 без диабета), в котором показано, что у лиц с диабетом была более высокая частота лимфопении (44,5% против 32,6%) и повышение биомаркеров воспаления (С-реактивного белка на 57,0% против 42,4% и прокальцитонина на 33,3% против 20,3%) [10]. Глюкозотоксичность, повреждение эндотелия вследствие воспаления, окислительного стресса и выработки цитокинов способствуют повышению риска тромбозомболических осложнений и повреждению жизненно важных органов у пациентов с СД [27]. Поэтому разумно контролировать уровень глюкозы и лечить ухудшающуюся гипергликемию. Глюкокортикоидная терапия, вероятно, снижает выработку цитокинов и предотвращает их пагубное воздействие у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [26]. В дальнейшем для подтверждения этого положения необходимы долгосрочные исследования, особенно у пациентов с СД.

COVID-19 и углеводный обмен. Впервые выявленная гипергликемия у больного с COVID-19 может оказаться самостоятельным дебютом СД или стать результатом прямого повреждения β -клеток вирусом SARS-CoV-2, или быть следствием воспалительной реакции на вирус [28]. Известно, что плохо контролируемый СД является фактором риска вирусного заражения в целом. В свою очередь, высокий уровень глюкозы в плазме и диабет являются независимыми предикторами смертности и заболеваемости у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями [29]. Ретроспективное исследование

в китайской провинции Ухань показало, что из 41 пациента с COVID-19 32% имели сопутствующие заболевания, среди них 20% составлял диабет [30]. Таким образом, пациенты с диабетом могут быть подвержены повышенному риску развития COVID-19 и иметь худший прогноз.

В моноцитах человека повышение уровня глюкозы непосредственно повышает репликацию вируса SARS-CoV-2. Наряду с этим гликолиз поддерживает репликацию SARS-CoV-2 посредством продукции митохондриальных активных форм кислорода и активации индуцируемого гипоксией фактора 1 α [10]. В результате гипергликемия может способствовать пролиферации вируса. В соответствии с этим предположением гипергликемия или наличие в анамнезе СД I и II типа были признаны независимыми предикторами заболеваемости и смертности пациентов с SARS-CoV-2 [16]. Важно отметить, что острая гипергликемия наблюдалась при поступлении в стационар у значительного процента пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, независимо от наличия у них в анамнезе СД [9].

Поскольку COVID-19 может вызвать интенсивную воспалительную реакцию, сложно понять, является ли гипергликемия причиной или следствием тяжелой инфекции. Поэтому представляет собой интерес оценка влияния гликемического контроля до заражения COVID-19 на риск развития тяжелого заболевания. Так, в Великобритании был проведен анализ более 10 000 смертей лиц с диабетом преимущественно II типа и COVID-19, который выявил связь между существовавшей ранее гипергликемией и смертностью [19]. При СД II типа риск смертности был выше при значениях гликированного гемоглобина 7,6–8,9% по сравнению с диапазоном 6,5–7% (ОР – 1,22 при 95% ДИ 1,15–1,30) и увеличивался по мере роста уровня гликированного гемоглобина. При СД I типа риск смерти был существенно выше при значениях гликированного гемоглобина выше 10% по сравнению со значением показателя от 6,5 до 7% (ОР – 2,23 при 95% ДИ 1,15–3,30).

Следует отметить, что ухудшение гликемии является типичным осложнением COVID-19 у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД. На фоне присоединения к СД SARS-CoV-2 происходит декомпенсация заболевания с повышением цифр гликемии до высоких значений, трудно поддающихся коррекции, даже с помощью инсулинотерапии. Например, у пациентов на инсулинотерапии инфекция SARS-CoV-2 была связана с быстро растущей потребностью в высоких дозах инсулина (часто приближавшихся или превышавших 100 МЕ в день) [31]. Изменения потребности в инсулине, по-видимому, связаны с уровнем воспалительных цитокинов [32]. Кроме того, препараты, часто используемые для лечения пациентов с COVID-19, такие как системные кортикостероиды или противовирусные препараты, могут способствовать ухудшению гипергликемии [26]. Поскольку назначение системных кортикостероидов показано только при тяжелых формах инфекции для купирования «цитокинового шторма», то порочный круг нарастания гипергликемии у этих пациентов замыкается. Однако высокие цифры

глюкозы крови не являются противопоказанием к терапии глюкокортикоидами, а лишь требуют их коррекции необходимыми дозами инсулина для преодоления инсулинрезистентности.

COVID-19 и диабетический кетоацидоз. В настоящее время известно об увеличении числа случаев развития диабетического кетоацидоза или гипергликемического гиперосмолярного синдрома у пациентов с COVID-19 [33]. Два клинических случая диабетического кетоацидоза и гипергликемического гиперосмолярного синдрома имели неблагоприятный исход на фоне инфекции COVID-19 [34]. У 6,4% пациентов с COVID-19 был выявлен кетоз [35], и его распространенность повысилась до 11,6% у пациентов с COVID-19 на фоне СД, что привело к высокой смертности (33,3%) [24]. Хотя кетоацидоз, как правило, развивается у больных СД I типа, во время COVID-19 кетоацидоз может возникать у лиц с СД II типа. Например, в систематическом обзоре 77% пациентов с COVID-19, у которых развивался кетоацидоз, имели СД II типа [36]. В исследовании CORONADO из 11,1% участников, страдавших СД, 132 имели тяжелую гипергликемию при поступлении у 40 из них был выявлен кетоз, а 19 из них имели диабетический кетоацидоз [12]. Хотя кетоз мог стать следствием прекращения приема сахароснижающих препаратов из-за анорексии перед госпитализацией (необходимо учитывать прямой эффект SARS-CoV-2). Как установлено, вирус связывается с рецепторами АПФ-2, которые, кроме прочего, экспрессируются в ткани поджелудочной железы и, в частности, в β -клетках [37]. Поэтому острая потеря секреторной способности инсулина наряду со стрессовым состоянием и «цитокиновым штормом» может привести к быстрому ухудшению метаболизма с развитием диабетического кетоацидоза или гипергликемического гиперосмолярного синдрома. Более того, гипергликемический гиперосмолярный синдром, вероятно, увеличивает риск тромбоза, который уже характеризует тяжелый COVID-19. Из-за тяжести диабетического кетоацидоза у пациентов с COVID-19 в Великобритании были выпущены специальные рекомендации по его лечению [33].

Риск развития СД de novo при COVID-19. В настоящее время известна гипотеза о возможности развития СД I типа после некоторых перенесенных вирусных инфекций. Так, существуют работы, в которых вирус Коксаки В и цитомегаловирус были связаны с развитием СД I типа [38]. В частности, вирус Коксаки был обнаружен при аутопсии в большом количестве β -клеток у лиц с диабетом [39].

В связи с тем, что вирус SARS-CoV-2 экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы человека, возникает вопрос, может ли вирус SARS-CoV-2 вызывать развитие СД путем прямого повреждения β -клеток?

В исследовании А. Janis et al. показано, что SARS-CoV-2 инфицирует клетки экзокринной и эндокринной части поджелудочной железы человека *ex vivo* и *in vivo*. При патолого-анатомическом исследовании всего тела на COVID-19 исследователи обнаружили нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 в экзокринных клетках поджелудочной железы и в

клетках, положительно окрашиваемых на маркер NKX6.1 β-клеток, и клетках, находящихся в непосредственной близости от островков Лангерганса [40]. Другая группа исследователей, используя различные реагенты и антитела, показала, что АПФ-2 действительно присутствует в островках поджелудочной железы человека, где преимущественно экспрессируется инсулинпродуцирующими β-клетками. Высокая и умеренная экспрессия АПФ-2 обнаружена в перicyтах микрососудов поджелудочной железы и в редких рассеянных клетках протоков соответственно. Используя различные антитела к АПФ-2, авторы доказали, что недавно описанная изоформа короткого АПФ-2 также преимущественно экспрессируется в β-клетках человека [9].

В другой опубликованной части своей работы эти же авторы отмечали, что провоспалительные цитокины увеличивают экспрессию АПФ-2 в β-клетках, таким образом повышая чувствительность β-клеток к SARS-CoV-2 во время «цитокинового шторма». Совокупность этих данных указывает на потенциальную связь между инфекцией SARS-CoV-2 и диабетом через прямой тропизм вируса к β-клеткам поджелудочной железы [9]. В совокупности эти наблюдения подтверждают гипотезу о потенциальном диабетогенном эффекте COVID-19, выходящем за рамки общепризнанной реакции на стресс, связанной с тяжелым заболеванием. Однако неясно, сохраняются ли изменения метаболизма глюкозы, возникающие при внезапном начале тяжелой формы COVID-19, или исчезают, когда инфекция проходит. Насколько часто встречается впервые возникший диабет и является ли это классическим диабетом I или II типа, или диабетом нового типа? Остается ли у этих пациентов повышенный риск развития диабета или диабетического кетоацидоза? Изменяет ли COVID-19 у пациентов с ранее существовавшим диабетом основную патофизиологию и естественную историю болезни? Ответы на эти вопросы для оказания необходимой помощи больным и последующего наблюдения за пораженными пациентами являются приоритетными [41].

В систематическом обзоре восьми ретроспективных когортных исследований (3700 пациентов с тяжелым COVID-19) диабет был впервые диагностирован у 0,6–62% [42]. Имеются данные о клинических случаях развития впервые выявленного СД I типа с кетоацидозом, возникшим в начале заболевания COVID-19 [43], и впервые выявленного СД I типа без кетоацидоза, когда кетоацидоз возник через несколько недель после очевидного выздоровления от COVID-19 [44]. Также сообщалось о 29 пациентах без СД, у которых гипергликемия развивалась впервые во время лечения COVID-19, и показатели гликированного гемоглобина были нормальными [45]. Между тем в 2020 г. в специализированные центры по лечению СД в Италии поступало меньше детей с СД I типа, чем ожидалось [46]. В то же время отмечалось увеличение госпитализации пациентов с тяжелым кетоацидозом на северо-западе Лондона и увеличение на 80% случаев впервые возникшего СД I типа у детей во время пандемии COVID-19 [47]. Противоречия полученных результатов могут быть

связаны с небольшим числом проанализированных данных: они могли быть случайными или вызванными отсутствием возможности оказания медицинских услуг во время пандемии COVID-19. Установить, существует ли истинная связь между COVID-19 и впервые выявленным СД I типа, можно будет спустя время по мере накопления анализируемых данных.

COVID-19 и антигипергликемические препараты. Прием пероральных сахароснижающих препаратов у пациентов с СД и COVID-19 может быть продолжен в случае, если пациент самостоятельно употребляет пищу и имеет при этом удовлетворительный гликемический контроль. Перевод на инсулинотерапию показан при тяжелом течении COVID-19, а также при гликемии выше 15,0 ммоль/л или при появлении кетонов в моче, или повышении содержания лактата крови [48].

Метформин

Несмотря на то что при тяжелой патологии печени и почек, дыхательной недостаточности, из-за риска лактацидоза метформин должен быть отменен, имеются данные о действии его как препарата, препятствующего проникновению вируса в клетка-мишени [49]. В экспериментальных работах показано снижение экспрессии фактора некроза опухоли альфа и ИЛ-6 на фоне продолжающегося применения метформина при сепсисе [50]. Это может указывать на возможный положительный эффект на течение COVID-19 у больных СД, продолжающих прием метформина.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

Нет убедительных доказательств как в пользу, так и против применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) у пациентов с СД и COVID-19. В некоторых исследованиях установлена связь применения ингибиторов ДПП-4 с риском заражения SARS-CoV-2 и осложнений, в то время как в других исследованиях эта связь опровергнута [51, 52]. Рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния ингибиторов ДПП-4 на инфекцию COVID-19 с другими сахароснижающими препаратами не проводилось. Скорее всего, прием ингибиторов ДПП-4 может быть продолжен у пациентов, принимавших данную терапию до заражения COVID-19, при адекватном контроле гликемии с учетом показаний и противопоказаний.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) успешно применяются для лечения хронических воспалительных заболеваний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, атеросклероз и нейродегенеративные расстройства, что обусловлено их противовоспалительным эффектом [53]. Может ли оказаться полезным противовоспалительный эффект этих препаратов при COVID-19, пока неизвестно. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек ухудшают прогноз COVID-19 при СД [11]. Учитывая доказанную эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек, лечение следует продолжить при заражении SARS-CoV-2 [54]. Однако

следует помнить, что агонисты рецепторов ГПП-1 могут усиливать анорексию, вызывать тошноту и рвоту и должны быть отменены у тяжелобольных пациентов с COVID-19 из-за потенциального риска аспирации [55].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

В работе E. Cure et al. было показано, что дапаглифлозин может снижать вирусную нагрузку и предотвращать тяжелое течение инфекции при COVID-19 путем снижения внутриклеточного pH и увеличения концентрации лактата. Это позволяет рассматривать его как препарат с противовирусным эффектом [56]. Однако международное исследование DARE-19 по оценке влияния дапаглифлозина на снижение прогрессирования заболевания, осложнений и смертности от всех причин у всех пациентов, госпитализированных с COVID-19, недавно завершилось нейтральным результатом, по-видимому, из-за недостаточной статистической мощности [57]. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа должно сопровождаться достаточным потреблением жидкости из-за опасности гиповолемии, что невозможно у пациентов в тяжелом состоянии. Кроме того, данный класс препаратов не показан тяжелым больным из-за риска развития кетоацидоза [58].

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы, являясь агонистами PPAR-γ-рецепторов, обладают противовоспалительным эффектом и способны улучшать течение тяжелой вирусной пневмонии, блокируя «цитокиновый шторм» [59]. Однако терапия тиазолидиндионами была связана с увеличением веса и отеками и, что более важно, была связана с обострением сердечной недостаточности [60]. Эти данные указывают на то, что применение тиазолидиндионов у пациентов с осложнениями СД и тяжелой формой COVID-19 не показано. И все же необходимы дополнительные клинические исследования, показывающие соотношение риска и пользы от применения тиазолидиндионов у пациентов с COVID-19.

Выводы. Несмотря на огромные усилия по предотвращению распространения пандемии COVID-19 во всем мире, высокая смертность и передача инфекции от человека к человеку по-прежнему представляют значительную угрозу для общественного здравоохранения. Спустя год после начала пандемии появились новые мутации вируса SARS-CoV-2: «британский», «индийский». Высока вероятность, что в будущем могут появиться еще новые штаммы. Учитывая тяжелое течение COVID-19 при СД и высокий риск заражения, существует необходимость не только в эффективной противовирусной терапии и вакцинах, но и в разработке новых стратегий и методов комплексного лечения этих двух заболеваний. Лекарственная терапия, используемая для лечения СД, должна быть соответствующим образом скорректирована при инфицировании SARS-CoV-2. Пациенты с СД должны быть особенно осторожны, соблюдать меры профилактики (мытьё рук, ношение маски в общественных местах, вакцинация) и вести

здоровый образ жизни. Наконец, необходимы дополнительные исследования, которые помогут понять, каким образом вирус SARS-CoV-2 способствует ухудшению гликемического контроля, развитию диабетического кетоацидоза или гипергликемического гиперосмолярного синдрома, а также, возможно, развитию новых случаев сахарного диабета.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. McGuire, J. The Biomechanics of Diabetic Foot Amputation Wounds / J. McGuire, A. Thomson, P.G. Kennedy. – 2021. – WNDS20210414-2.
2. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2020. – № 395. – P.507–513.
3. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein / A.C.Walls [et al.] // Cell. – 2020. – № 181. – P.281–292.
4. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J.M. Penninger, Y. Li [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – № 46. – P.586–590.
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2020. – № 395. – P.497–506.
6. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. – 2020. – № 323. – P.123–1242.
7. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis / R. Verity [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P.669–677.
8. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France / H. Salje [et al.] // Science. – 2020. – № 369. – P.208–211.
9. SARS-CoV-2 receptor Angiotensin I-Converting Enzyme type 2 (ACE 2) is expressed in human pancreatic β-cells and in the human pancreas microvasculature / D. Fignani, G. Licata, N. Brusco [et al.] // BioRxiv. – 2020. – DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.23.208041>.
10. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes / L. Zhu, Z.G. She, X. Cheng [et al.] // Cell Metabolism. – 2020. – Vol. 31, № 6. – P.1068–1077.
11. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study / E. Barron, C. Bakhai, P. Kar [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2020. – Vol. 8, № 10. – P.813–822.
12. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study / N. Holman [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2020. – Vol. 8, № 10. – P.823–833.
13. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study / B. Cariou, S. Hadjadj, M. Wargny [et al.] // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63, № 8. – P.1500–1515.

14. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a cohort study in people with diabetes / N. Holman, P. Knighton, P. Kar [et al.] // HNS England. – 2020. – URL: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-Full-Manuscript.pdf>
15. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by Covid-19: can we do more on glycemic control / C.ardu C, N. D'Onofrio, M.L. Balestrieri [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – № 43. – P.1408–1415.
16. Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the US / O.A. Ebekezien, N. Noor, M.P. Gallagher, G.T. Alonso // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, № 8. – P.83–85.
17. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong [et al.] // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2020. – Vol. 36, № 7. – P.3319.
18. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19 / G. Targher, A. Mantovani, X.B. Wang [et al.] // Diabetes Metabolism. – 2020. – Vol. 46, № 4. – P.335–337.
19. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study / S. Wang [et al.] // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63, № 3. – P.2102–2111.
20. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States / B. Bode, V. Garrett, J. Messler [et al.] // Journal of Diabetes Science and Technology. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P.813–821.
21. COVID-19 in People With Diabetes: Urgently Needed Lessons From Early Reports / M.C. Riddle, J.B. Buse, P.W. Franks [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – № 43. – P.1378.
22. Канорский, С.Г. COVID-19 и ожирение: что известно об особенностях патогенеза и лечения? / С.Г. Канорский // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 1. – С.17–24. – DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24.
23. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine- receptor system / F. Coperchini, L. Chiovato, L. Croce [et al.] // Cytokine Growth Factor Reviews. – 2020. – № 53. – P.25–32.
24. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes / M. Apicella, M.C. Campopiano, M. Mantuano [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2020. – Vol. 8, № 9. – P.782–792.
25. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China / Z. Zeng [et al.] // Critical Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P.525.
26. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management / S. Lim, J.H. Bae, H.S. Kwon, M.A. Nauck // Nature Reviews Endocrinology. – 2021. – Vol. 17, № 1. – P.11–30.
27. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P.844–847.
28. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes / T. Sathish, R.J. Tapp, M.E. Cooper, P. Zimmet // Diabetes Metabolism. – 2021. – Vol. 47, № 2. – P.101204.
29. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / J.K. Yang, Y. Feng, M.Y. Yuan [et al.] // Diabetic Medicine. – 2006. – Vol. 23, № 6. – P.623–628.
30. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B.Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – № 323. – P.1061.
31. Wu, L. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients / L. Wu, C.M. Girgis, N.W. Cheung // Clinical Endocrinology. – 2020. – № 93. – P.390–393.
32. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm / R. Gianchandani [et al.] // Diabetes. – 2020. – № 69. – P.2048–2053.
33. Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic / G. Rayman, A. Lumb, B. Kennon [et al.] // Diabetic Medicine. – 2020. – № 37. – P.1214–1216.
34. Acute hyperglycemic crises with coronavirus disease-19: case reports / N.Y. Kim, E. Ha, J.S. Moon [et al.] // Diabetes Metabolism. – 2020. – № 44. – P.349–353.
35. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis / J. Li, X. Wang, J. Chen [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2020. – Vol. 22, № 10. – P.1935–1941.
36. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature / R. Pal, M. Banerjee, U. Yadav, S. Bhattacharjee // Diabetes Metabolism. – 2020. – № 14. – P.1563–1569.
37. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report / T. Hollstein, D.M. Schulte, J. Schulz [et al.] // Nature Metabolism. – 2020. – № 2. – P.1021–1024.
38. Filippi, C.M. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons / C.M. Filippi, M.G. von Herrath // Diabetes. – 2008. – № 57. – P.2863–2871.
39. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients / F. Dotta, S. Censini, A.G. van Halteren [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – № 104. – P.5115.
40. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas / J. Muller, R. Grob, C. Conzelmann [et al.] // Nature Metabolism. – 2021. – № 3. – P.149–165.
41. Rubino, F. New-Onset Diabetes in COVID-19 / F. Rubino, S.A. Amiel // The New England Journal of Medicine. – 2020. – № 383. – P.789–790.
42. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / T. Sathish, N. Kapoor, Y. Cao [et al.] // Diabetes Obesity Metabolism. – 2021. – № 23. – P.870.
43. COVID-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes / L. Potier [et al.] // Diabetes Metabolism. – 2020. – Vol. 47, № 1. – P.101162.
44. Marchand, L. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19 / L. Marchand, M. Pecquet, C. Luyton // Acta Diabetologica. – 2020. – Vol. 57, № 10. – P.1265–1266.
45. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19 / S.M. Smith [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93, № 1. – P.409–415.
46. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? / I. Rabbone [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – № 43. – P.2870–2872.
47. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. / R. Unsworth [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – № 43. – P.170–171.
48. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11» / Министерство здравоохранения РФ. – Москва: МЗ РФ, 2021. — 225 с.
49. Sharma, S. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes / S. Sharma, A. Ray, B. Sadasivam // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2020. – № 164. – P.108183.

50. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction / J. Kim, H.J. Kwak, J.Y. Cha [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2014. – Vol. 289, № 33. – P.23246–23255.
51. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prognosis of COVID-19 in hospitalized patients with type 2 diabetes: A propensity score analysis from the CORONADO study / R. Roussel, P. Darmon, M. Pichelin [et al.] // *Diabetes Obesity Metabolism*. – 2021. – № 23. – P.1162.
52. No significant association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and adverse outcomes of COVID-19 / J.H. Zhou, B. Wu, W.X. Wang [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2020. – № 8. – P.5576.
53. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / D. Athauda [et al.] // *Lancet*. – 2017. – № 390. – P.1664–1675.
54. Glucose – lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases / F. Prattichizzo [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2019. – № 26. – P.73–80.
55. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 / S.R. Bornstein, F. Rubino, K. Khunti [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinology*. – 2020. – Vol. 8, № 6. – P.546–550.
56. Cure, E. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis / E. Cure, C.M. Cure // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. – 2020. – № 14. – P.405–406.
57. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: Design and rationale for the DARE-19 study / M. Kosiborod [et al.] // *Diabetes Obesity Metabolism*. – 2021. – Vol. 23, № 4. – P.886–896.
58. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms / K. Hahn, A.A. Ejaz, M. Kanbay [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2016. – Vol. 12, № 12. – P.711–712.
59. Pharmacological (or Synthetic) and Nutritional Agonists of PPAR- γ as Candidates for Cytokine Storm Modulation in COVID-19 / C. Ciavarella, I. Motta, S. Valente, G. Pasquinelli // *Disease. Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 9. – P.2076.
60. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack / W.N. Kernan [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2016. – № 374. – P.1321–1331.
7. Verity R, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20 (6): 669-677.
8. Salje H, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020; 369: 208-211.
9. Fignani D, Licata G, Brusco N, et al. SARS-CoV-2 receptor Angiotensin I-Converting Enzyme type 2 (ACE 2) is expressed in human pancreatic β -cells and in the human pancreas microvasculature. *BioRxiv*. 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.23.208041>
10. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*. 2020; 31 (6): 1068-1077.
11. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8 (10): 813-822.
12. Holman N, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8 (10): 823-833.
13. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020; 63 (8): 1500-1515.
14. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a cohort study in people with diabetes. *HNS England*. 2020; <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-Full-Manuscript.pdf>
15. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by Covid-19: can we do more on glycemic control. *Diabetes Care*. 2020; 43: 1408-1415.
16. Ebekezien OA, Noor N, Gallagher MP, Alonso GT. Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the US. *Diabetes Care*. 2020; 43 (8): 83-85.
17. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2020; 36 (7): 3319.
18. Targher G, Mantovani A, Wang XB, et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes Metabolism*. 2020; 46 (4): 335-337.
19. Wang S, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*. 2020; 63 (3): 2102-2111.
20. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020; 14 (4): 813-821.
21. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, et al. COVID-19 in People with Diabetes: Urgently Needed Lessons From Early Reports. *Diabetes Care*. 2020; 43: 1378.
22. Kanorskiy SG. COVID-19 i ozhirenie: chto izvestno ob osobennostyah patogeneza i lecheniya? [COVID-19 and obesity: what is known about the features of pathogenesis and treatment?]. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki [South Russia Journal of Therapeutic Practices]*. 2021; 2 (1): 17-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24.
23. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2020; 53: 25-32.

REFERENCES

1. McGuire J, Thomson A, Kennedy PG. The Biomechanics of Diabetic Foot Amputation. *Wounds*. 2021; WND20210414-2.
2. Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 395: 507-513.
3. Walls AC, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020; 181: 281-292.
4. Zhang H, Penninger, JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 586-590.
5. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 395: 497-506.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323: 1239-1242.

24. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020; 8 (9): 782-792.
25. Zeng Z, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Critical Care*. 2020; 24 (1): 525.
26. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021; 17 (1): 11-30.
27. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18 (4): 844-847.
28. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metabolism*. 2021; 47 (2): 101204.
29. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Medicine*. 2006; 23 (6): 623-628.
30. 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: 1061.
31. Wu L, Girgis CM, Cheung, NW. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clinical Endocrinology*. 2020; 93: 390-393.
32. Gianchandani R, et al. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm. *Diabetes*. 2020; 69: 2048-2053.
33. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabetic Medicine*. 2020; 37: 1214-1216.
34. Kim NY, Ha E, Moon JS, Lee Y-HH, Choi EY. Acute hyperglycemic crises with coronavirus disease-19: case reports. *Diabetes Metabolism*. 2020; 44: 349-353.
35. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020; 22 (10): 1935-1941.
36. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature. *Diabetes Metabolism*. 2020; 14: 1563-1569.
37. Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nature Metabolism*. 2020; 2: 1021-1024.
38. Filippi CM, von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes*. 2008; 57: 2863-2871.
39. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104: 5115.
40. Muller J, Grob R, Conzelmann C, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism*. 2021; 3: 149-165.
41. Rubino F, Amiel SA. New-Onset Diabetes in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383: 789-790.
42. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021; 23: 870.
43. Potier L, et al. COVID-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metabolism*. 2020; 47 (1): 101162.
44. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetologica*. 2020; 57 (10): 1265-1266.
45. Smith SM, et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2021; 93 (1): 409-415.
46. Rabbone I, et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care*. 2020; 43: 2870-2872.
47. Unsworth R, et al. New – onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020; 43: 170-171.
48. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossiyskoy Federatsii [Ministry of Health of the Russian Federation]. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)» [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)»]. Moskva [Moscow]. 2021; 11: 225 p.
49. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 164: 108183.
50. Kim J, Kwak HJ, Cha JY, et al. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction. *Journal of Biological Chemistry*. 2014; 289 (33): 23246-23255.
51. Roussel R, Darmon P, Pichelin M, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prognosis of COVID-19 in hospitalized patients with type 2 diabetes: A propensity score analysis from the CORONADO study. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021; 23:1162.
52. Zhou JH, Wu B, Wang WX, et al. No significant association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and adverse outcomes of COVID-19. *World Journal of Clinical Cases*. 2020; 8: 5576.
53. Athauda D, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390: 1664-1675.
54. Prattichizzo, F. et al. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019; 26: 73-80.
55. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2020; 8(6): 546-550.
56. Cure E, Cure CM. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020; 14: 405-406.
57. Kosiborod M, et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: Design and rationale for the DARE-19 study. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2021; 23 (4): 886-896.
58. Hahn K, Ejaz AA, Kanbay M, Lanaspas MA, Johnson RJ. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. *Nature Reviews Nephrology*. 2016; 12 (12): 711-712.
59. Ciavarella C, Motta I, Valente S, Pasquinelli G. Pharmacological (or Synthetic) and Nutritional Agonists of PPAR-γ as Candidates for Cytokine Storm Modulation in COVID-19 Disease. *Molecules*. 2020; 25 (9): 2076.
60. Kernan WN, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 374: 1321-1331.

ПОВЫШЕНИЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ЛЬГОТНОГО ЗУБОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

ШАЙМИЕВА НАИЛЯ ИЛЬГИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6881-9790; канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 16, e-mail: nailya.shaymieva@mail.ru

ХАСАНОВ РУСТЕМ ШАМИЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608; член-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии и радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36

ОЛЕСОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7376-1535; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Россия, 123098, Москва, ул. Живописная, 46/8

Реферат. Введение. Исследование посвящено повышению медико-социальной эффективности Программы льготного зубопротезирования для отдельных категорий граждан в Республике Татарстан. **Цель исследования** – разработка новых тактических подходов по реализации адресной Программы льготного зубопротезирования для отдельных групп населения в Республике Татарстан при полном отсутствии зубов для внедрения современных технологий лечения. **Материал и методы.** Применена комплексная методика с использованием метода экспертной оценки Программы бесплатного зубопротезирования в Республике Татарстан, метода организационного моделирования по формированию новых тактических подходов при реализации Программы, метода статистического прогнозирования затрат при сравнении трех подходов к протезированию беззубой нижней челюсти за счет средств Программы. Проведен анализ совокупных данных, полученных при расчете сравнительной экономической эффективности традиционной методики, применения квоты дентальной имплантации и при введении кратности обращений за изготовлением полного съемного протеза лиц старше 60 лет в среднесрочном прогнозе 10 лет. Статистическая обработка проведена в среде «MS Windows». **Результаты и их обсуждение.** На уровне Министерства здравоохранения РТ при реализации дополнительной Программы обязательного медицинского страхования бесплатного зубопротезирования для отдельных категорий граждан внедрены тактические подходы, подразумевающие кратность обращений при полном съемном протезировании – 1 раз в три года, согласно сроку службы протеза. Ежегодно с 2015 г. издается приказ Минздрава Республики Татарстан. Экономия средств Программы на данный раздел зубопротезирования достигает более 8,8 млн руб. (67%) в год. Рациональное использование средств Программы обязательного медицинского страхования позволяет изготовить современные конструкции с применением дентальной имплантации у 200 человек в год. **Выводы.** Разработанные тактические подходы использования средств Территориальной программы обязательного медицинского страхования по бесплатному зубопротезированию в Республике Татарстан служат резервом для внедрения современных технологий лечения с применением дентальной имплантации на беззубых челюстях.

Ключевые слова: программа льготного зубопротезирования, отдельные группы лиц старше 60 лет, тактические подходы, полное отсутствие зубов.

Для ссылки: Шаймиева, Н.И. Повышение медико-социальной эффективности Программы льготного зубопротезирования для отдельных категорий граждан в Республике Татарстан / Н.И. Шаймиева, Р.Ш. Хасанов, В.Н. Олесова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С.67–72. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).67-72.

INCREASING THE MEDICAL AND SOCIAL EFFECTIVENESS OF THE PREFERENTIAL DENTAL PROSTHETICS PROGRAM FOR CERTAIN CATEGORIES OF CITIZENS IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

SHAYMIEVA NAILYA I., ORCID ID: 0000-0001-6881-9790; C. Med. Sci., associate professor, the Head of the Department of prosthetics and general dentistry of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 16, e-mail: nailya.shaymieva@mail.ru

KHASANOV RUSTEM SH., ORCID ID: 0000-0003-4107-8608; Corresponding Member of RAS, D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36

OLESOVA VALENTINA N., ORCID ID: 0000-0002-7376-1535; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of dentistry of State Research Center Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Russia, 123098, Moscow, Zhivopisnaya str., 46/8

Abstract. Background. The study is devoted to improving the medical and social effectiveness of the Privileged Dental Prosthetics Program for certain categories of citizens in the Republic of Tatarstan. **Aim.** The aim of the study was to develop new tactical approaches to implement a targeted program of dental prosthetics for certain groups of the population in the Republic of Tatarstan in the complete absence of teeth aimed at the introduction of modern treatment technologies. **Material and methods.** We applied a complex method using: method of expert evaluation of the Program of free dental prosthetics in the Republic of Tatarstan, method of organizational modeling for the development of new tactical approaches in the implementation of the Program, method of statistical cost prediction in comparing three approaches to dentures for edentulous mandibles at the expense of the Program. Analysis of aggregate data obtained in the calculation of the comparative economic efficiency of the traditional method, the use of dental implant quota and the introduction of the number of applications for the fabrication of a complete removable denture in persons over 60 years in the medium-term forecast of 10 years was conducted. Statistical processing was performed in MS Windows software. **Results and discussion.** At the level of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, when implementing the additional MHI program of free denture prosthetics for certain categories of citizens, tactical approaches have been introduced, implying a frequency of visits with complete removable prosthetics – once every three years, according to the service life of the prosthesis. Every year since 2015, an order has been issued by the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. Saving funds of the Program for this section of dental prosthetics reaches more than 8,8 million rubles (67%) per year. Rational use of the funds of the compulsory medical insurance program makes it possible to manufacture modern constructions with the use of dental implantation in 200 people a year. **Conclusion.** The developed tactical approaches of using the funds of the Territorial Program of Compulsory Medical Insurance for free dental prosthetics in the Republic of Tatarstan serve as a reserve for the introduction of modern technologies of treatment with the use of dental implants on edentulous jaws.

Key words: preferential dental prosthetics program, certain groups of people over 60 years old, tactical approaches, complete absence of teeth.

For reference: Shaymieva NI, Khasanov RSh, Olesova VN. Increasing the medical and social effectiveness of the Preferential Dental prosthetics program for Certain Categories of Citizens in the Republic of Tatarstan. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 67-72. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(4).67-72.

Введение. Современный этап развития стоматологической отрасли характеризуется как внедрением новых технологий, развитием материально-технической базы, ростом числа квалифицированных кадров, так и проблемой стоматологической заболеваемости. Анализ работ известных ученых свидетельствует о высокой распространенности кариеса зубов и о наличии многих нерешенных вопросов [1, 2, 3, 4]. По данным эпидемиологического стоматологического обследования населения Российской Федерации (РФ), в 2019 г. распространенность основных стоматологических заболеваний достигало 99–100%, полное отсутствие зубов является актуальной проблемой среди лиц 60 лет и более старшего возраста [5].

Эпидемиологические исследования населения в различных регионах страны выявляют высокую нуждаемость в стоматологической ортопедической помощи от 70 до 95% населения [6, 7, 8]. Об актуальности проблемы свидетельствует и активное старение общества [9, 10].

Длительными наблюдениями не доказан положительный эффект первичной профилактики кариеса зубов как у взрослых, так и среди пожилых людей. Выраженного эффекта многолетних программ первичной профилактики кариеса зубов на интенсивность заболевания у взрослых, особенно среди пожилых людей, не установлено [11].

В условиях развитой системы и достижений отечественного здравоохранения уровень качества жизни лиц пожилого возраста имеет кардинальное значение. Продолжается поиск решений, связанных с полным отсутствием зубов у отдельных групп лиц старшего возраста и используемых технологий зубного протезирования. Проблемы фиксации протезов на беззубых челюстях остаются нерешенными. Полноценное восстановление полностью утраченных зубов широко распространенными традиционными

методами протезирования невозможно [12]. Меры социальной поддержки для отдельных категорий граждан, имеющих право на льготное протезирование зубов в Российской Федерации и в Республике Татарстан (РТ), не распространяются на пенсионеров и инвалидов, изготавливающих зубные протезы на платной основе [13, 14].

Республика Татарстан является одним из немногих регионов РФ, где в рамках социальной поддержки населения принят и реализуется закон РТ от 08.12.2004 № 63-ЗРТ «Об адресной социальной поддержке населения в Республике Татарстан», позволяющий на региональном уровне оказывать услуги по бесплатному зубопротезированию отдельной категории граждан, дополнительно к Федеральному закону (ФЗ) № 122. В рамках закона РТ и одноименной Программы льготного зубопротезирования (Программа) предоставлена возможность изготовления протезов на бесплатной основе только для 5 категорий граждан по достижении ими пенсионного возраста. Анализ реализации Программы социальной адресной поддержки отдельных групп лиц в РТ свидетельствует о ежегодном увеличении выделяемых государством средств, отсутствии снижения очередности. Значительные объемы выделяемых на Программу финансовых средств требуют их эффективного использования. Существующие в Республике Татарстан меры государственной поддержки при реализации социально ориентированной Программы зубопротезирования не предусматривают применения современных технологий, что снижает ее медико-социальную значимость [13].

Для эффективного использования ресурсов здравоохранения в целях совершенствования дальнейшей поддержки льготной группы лиц старшего возраста и внедрения новых технологий зубного протезирования должен проводиться тщательный

медико-экономический анализ и экспертная оценка реализуемых программ [15].

Цель исследования – разработка новых тактических подходов по реализации адресных программ зубопротезирования для отдельных групп населения в РТ при полном отсутствии зубов для внедрения современных технологий лечения.

Материал и методы. Выборочное статистическое исследование проведено на основании группировки и обобщения правовых и медико-экономических аспектов организации оказания льготной стоматологической ортопедической помощи отдельным категориям граждан, пользующимся Программой бесплатного зубопротезирования в Республике Татарстан.

Применена комплексная методика с использованием метода экспертной оценки Программы бесплатного зубопротезирования в Республике Татарстан, метода организационного моделирования по формированию новых тактических подходов при реализации Программы, метода статистического прогнозирования затрат при сравнении трех подходов к протезированию беззубой нижней челюсти за счет средств Программы. Проведен анализ совокупных данных, полученных в результате их статистической сводки и группировки, при расчете сравнительной экономической эффективности традиционной методики, применения квоты дентальной имплантации и при введении кратности обращений за изготовлением полного съемного протеза у лиц старше 60 лет в среднесрочном прогнозе 10 лет. Статистическая обработка проведена в среде «MS Windows». Исследование одобрено комитетом по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 2/12 от 07.12.2016).

Результаты и их обсуждение. Изучена экономическая эффективность внедрения современных методик протезирования с использованием дентальных имплантатов (ДИ) при реализации Программы бесплатного зубопротезирования для льготных категорий граждан в пределах выделенного финансирования Программы. Проведен анализ экономической эффективности государственных инвестиций за среднесрочный период 10 лет. Рассмотрена наиболее актуальная проблема у лиц старше 60 лет при клиническом диагнозе: полная вторичная адентия нижней челюсти, 4-й класс по Оксману; значительно выраженная неравномерная атрофия альвеолярного отростка. При расчете использованы данные эпидемиологического обследования населения Республики Татарстан в 2009 г. о потребности в полном съемном протезировании на нижней челюсти (17,2%) в возрастной группе, 60 лет и старше.

Проведен сравнительный расчет затрат при применении трех программ зубного протезирования в условиях полной вторичной адентии нижней челюсти:

1) традиционно существовавшего метода с изготовлением пластиночного полного съемного протеза нижней челюсти (1);

2) предлагаемой методики с применением квоты дентальной имплантации (2);

3) внедренных подходов к формированию Программы с кратностью обращений изготовления полного съемного протеза один раз в 3 года, в соответствии со сроком службы съемного протеза (3).

Применение современной конструкции протеза предполагает установку четырех дентальных имплантатов в межментальном пространстве нижней челюсти, являющихся опорой для цельнолитого металлопластмассового протеза с десятью зубами.

Исходя из потребности в полном съемном протезировании на нижней челюсти и предусмотренного объема финансирования Программы в 2012 г. в размере 76 500 тыс. руб., расход на этот раздел протезирования составит 13 158,0 тыс. руб. Это позволит при тарифе, равному стоимости полного съемного протезирования 2 086 руб., изготовить протез нижней челюсти 6 307 пациентам. Однако регламент предусматривает возможность ежегодной замены протеза и повторного обращения по поводу его изготовления.

Предложенные на уровне Министерства здравоохранения РТ подходы подразумевают введение кратности обращений, соразмерно сроку службы съемных пластиночных протезов: один раз в 3 года в Программу бесплатного зубопротезирования в Республике Татарстан.

Эти меры реализованы в ежегодно издаваемых с 2015 г. (на основании Постановления Кабинета Министров от 02.04.2015 № 214) приказах Минздрава РТ (п.1.4 приказа МЗ РТ от 31.03.2021 № 555). Введение кратности обращений снижает финансовые затраты Программы на раздел полного съемного протезирования до 33%.

Расчет: $43\,416\,126 : 131\,580\,000 \times 100\% = 33\%$.

Экономическая эффективность в среднесрочном прогнозе 10 лет достигает 67% финансовых средств от раздела на полное съемное протезирование Программы льготников и составляет 8 816 387,4 руб. условно-сохраненных затрат в год.

Расчет: $13\,158\,000 - 4\,341\,612,6 = 8\,816\,387,4$ руб/в год.

Экономия средств за счет рационального планирования в течение года позволит при полной вторичной адентии изготовить протезы более 200 льготникам старше 60 лет с применением метода дентальной имплантации по Программе бесплатного протезирования в рамках социальной адресной поддержки отдельных групп населения (таблица).

На современном этапе развития стоматологических технологий решение проблем полного отсутствия зубов неразрывно связано с методом дентальной имплантации в связи с тем, что от устойчивости протеза во время жевания зависят его функциональные свойства [12, 16, 17].

По нашему мнению, расширение перечня социально ориентированной Программы бесплатного зубопротезирования для отдельных групп населения в Республике Татарстан за счет метода стоматологической имплантации позволит повысить ее медико-социальную значимость:

- внедрить современные технологии для отдельных групп старшего возраста;

Сравнительная экономическая эффективность современных и традиционных методик протезирования с учетом применения квот и кратности Программы бесплатного зубопротезирования льготного контингента в Республике Татарстан в 2012 г. в среднесрочном прогнозе 10 лет
Comparative economic efficiency of modern and traditional methods of prosthetics, with regard to the application of quotas and multiplicity of the Program of free dental prosthetics of the preferential contingent in the Republic of Tatarstan in 2012 in the medium-term forecast of 10 years

Характеристика реализации объемов Программы бесплатного зубопротезирования по РТ	Сравниваемые показатели		
	Используемый метод Программы – традиционный метод пластинчатого полного съемного протеза нижней челюсти (1)	Предлагаемая методика с применением дентальных имплантатов (ДИ) – конструкция 4 ДИ + 4 цельнолитых коронки и 6 литых зубов с п/м облицовкой (2)	Внедренный подход к формированию Программы – кратность обращений за изготовлением полного съемного протеза (3)
1. Объем финансирования Программы, руб/год	76 500 000		
2. Потребность в полном съемном протезировании нижней челюсти, %	17,2	17,2–3,2	17,2
3. Бюджет п.2, руб.	13 158 000	8 496 600	13 158 000
4. Тариф стоимости протезирования нижней челюсти, руб.	2 086	42 483	2 086
5. Квота пациентов на изготовление полного съемного протеза	6 307	200	6 307
6. Кратность обращений (регламент) за 10 лет	10	1	3,3
7. Срок службы протеза (без учета года замены), лет	1	10	3
8. Расчет затрат с учетом кратности обращений за 10-летний период = (п.4×п.6×п.5)	13 158 000	42 483×1×200 = 8 496 600	2 086×3,3×6 307 = 43 416 126
9. Затраты государства за 10 лет, руб.	131 580 000	84 966 000	43 416 126
Экономия (+) от средств Программы льготного зубопротезирования за 10 лет, руб.	Контрольные цифры Программы на раздел «Полное съемное протезирование»	Предложение: внедрение метода дентальной имплантации за счет средств раздела (3)	Высвобождение средств Программы составит (+)88 163 874

- повысить качество протезирования;
- увеличить медицинскую эффективность за счет продления сроков службы протезов;
- снизить кратность обращения и очередность пациентов;
- увеличить доступность зубного протезирования для льготного контингента за счет внедрения новых технологий [17].

В 2011 г. на уровне Комитета по социальной политике Государственного Совета Республики Татарстан нами предложено внесение метода дентальной имплантации для расширения услуг Программы. Данная инициатива была реализована на базе Республиканской стоматологической поликлиники Минздрава РТ в виде пилотного проекта по использованию имплантатов при полном отсутствии зубов (при наличии абсолютных показаний), утвержденного Постановлением от 15.02.2011 № 3. Комитета по социальной политике Госсовета Республики Татарстан «О реализации Закона Республики Татарстан „Об адресной социальной поддержке населения в Республике Татарстан” в части предоставления бесплатного зубопротезирования».

Исследование состояния полости рта в аналогичной группе у 80 пациентов, проведенное в 2013 г. при реализации Программы льготного зубопротезирования в Республике Башкортостан, также определило потребность в дальнейшей поддержке по льготному обслуживанию. В Башкортостане зарегистрирована полная вторичная адентия в 16,25% случаев, что коррелирует с нуждаемостью в полном съемном протезировании среди населения старшего возраста в Республике Татарстан и является подтверждением актуальности исследуемой проблемы [15].

Очевидно, что при адекватных мерах социальной поддержки необходимы не только мониторинг, но и оптимизация государственных расходов. Повышение эффективности инвестиций при реализации адресных Программ бесплатного зубопротезирования возможно за счет внедрения современных технологий лечения.

Выводы. Предложенный тактический подход введения кратности обращений в Программу льготного зубопротезирования в Республике Татарстан при изготовлении полных съемных зубных протезов соответственно сроку его службы позволяют

уменьшить очередность, снизить экономические затраты на данный раздел зубопротезирования на 67% (8 816 387 руб.) в год и повысить медико-социальную значимость Программы за счет метода дентальной имплантации.

Прозрачность исследования. Исследование проводилось в рамках выполнения темы диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук заведующего кафедрой ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Шаймиевой Наиля Ильгизовны «Медико-экономическое обоснование региональных социально ориентированных программ стоматологической помощи» (14.01.14 – стоматология, 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение), утвержденной ученым советом 21 декабря 2016 г. 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. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьев, В.К. Об этиологии кариеса зубов / В.К. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2019. – № 1. – С.34–35.
2. Рошковский, Е.В. Изучение нуждаемости в ортопедической стоматологической помощи лиц пожилого и старческого возраста, а также долгожителей и особенности ее оказания в геронтологических стационарах: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.21, 14.00.33 / Рошковский Евгений Викторович; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – Москва, 2008. – 26 с.
3. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years / C.A. Ramseier, A. Anerud, M. Dulac [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2017. – Vol. 44, № 12. – P.1182–1191.
4. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis / C. Manresa, E.C. Sanz-Miralles, J. Twigg, M. Bravo // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – № 1. – CD009376.
5. Тенденции распространенности и интенсивности кариеса зубов среди населения России за 20-летний период / Э.М. Кузьмина, О.О. Янушевич, И.Н. Кузьмина, А.В. Лапатина // Dental Forum. – 2020. – № 3. – С.2–8.
6. Багинский, А.Л. Нуждаемость взрослого населения в ортопедической стоматологической помощи Эвенкийского муниципального района Красноярского края / А.Л. Багинский, Ю.В. Чижов // Институт стоматологии. – 2016. – № 2. – С.24–25.
7. Камиева, Н.А. К вопросу нуждаемости в зубном протезировании лиц пожилого возраста / Н.А. Камиева, Г.К. Каусова, С.Р. Рузуддинов // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 4. – С.41–45.
8. Курбанов, О.Р. Определение потребности населения в различных видах зубных протезов / О.Р. Курбанов // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2016. – № 3. – С.13–16.
9. Oral health status and need for oral care of care-dependent indwelling elderly: from admission to death /

- A.R. Hoeksema, L.L. Peters, G.M. Raghoobar [et al.] // Clin. Oral. Investig. – 2017. – Vol. 21, № 7. – P.2189–2196.
10. Removable partial dentures: the clinical need for innovation / S.D. Campbell, L. Cooper, H. Craddock [et al.] // J. Prosthet. Dent. – 2017. – Vol. 118, № 3. – P.273–280.
 11. Леус, П.А. Ретроспективная оценка эффективности комплексной профилактики кариеса зубов / П.А. Леус, Т.Н. Терехова, Л.П. Кисельникова // Стоматологический журнал. – 2019. – Т. 20, № 1. – С.5–11.
 12. Хафизова, Ф.А. Повышение качества оказания стоматологической помощи для лиц пожилого возраста с применением индивидуальных конструкций протезов, изготовленных из наноструктурных импортзамещающих материалов / Ф.А. Хафизова, Р.М. Миргазизов, Р.Г. Хафизов [и др.] // Качество оказания медицинской стоматологической помощи: способы достижения, критерии и методы оценки: сборник статей Международной научно-практической конференции. – Казань, 2016. – С.3–8.
 13. Шаймиева, Н.И. Актуальные проблемы оказания льготного зубопротезирования отдельным категориям граждан в Республике Татарстан / Н.И. Шаймиева // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных трудов, посвященный 120-летию основателя кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессора Исаака Михайловича Оксмана. – Казань: Издательство «Отечество», 2012. – С.337–341.
 14. Назаренко, Т.М. Право инвалидов на бесплатное обеспечение средствами реабилитации (зубные протезы) и особенности его реализации / Т.М. Назаренко // Via scientiarum – Дорога знаний. – 2015. – № 2. – С.75–78.
 15. Результаты исследования реализации целевой программы «Предоставление мер социальной поддержки по зубопротезированию отдельным категориям граждан в Республике Башкортостан» / А.И. Булгакова, Р.М. Дюмеев, Д.М. Исламова, А.А. Азнагулов // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 4. – С.526–528.
 16. Сравнение стоматологического статуса и ошибок предшествующего лечения и протезирования у пациентов на бесплатном и платном приеме / Е.Е. Олесов, Н.И. Шаймиева, Е.Ю. Хавкина [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 4. – С.48–50.
 17. Шаймиева, Н.И. Актуальные проблемы протезирования при полной вторичной адентии нижней челюсти у лиц старшего возраста, пользующихся льготами / Н.И. Шаймиева // Современные аспекты ортопедической стоматологии: сборник материалов кафедры ортопедической стоматологии № 1 (к 75-летию кафедры). – Казань: Медицина, 2008. – С.49–53.

REFERENCES

1. Leontyev V.K. Ob etiologii kariesa zubov [On Etiology of Dental Caries]. Institut stomatologii [The dental institute]. 2019; 1: 34-35.
2. Roshkovskij E.V. Izuchenie nuzhdaemosti v ortopedicheskoj stomatologicheskoj pomoshchi lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta, a takzhe dolgozhitelej i osobennosti ee okazaniya v gerontologicheskijh stacionarah: avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk [The study of the need for orthopedic dental care for elderly and senile people, as well as long-livers and the features of its provision in gerontological hospitals: abstract for the degree of Candidate of medical sciences]. Moskva [Moscow]. 2008; 26 p.
3. Ramseier CA, Anerud A, Dulac M, et al. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. J Clin Periodontol. 2017; 44 (12): 1182-1191.

4. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1: CD009376.
5. Kuzmina EM, Yanushevich OO, Kuzmina IN, Lapatina AV. Tendencii rasprostranennosti i intensivnosti kariesa zubov sredi naseleniya Rossii za 20-letnij period [Tendency in the prevalence of dental caries among the russian population over a 20-year period]. *Dental Forum.* 2020; 3: 2-8.
6. Baginski AL, Chizhov YuV. Nuzhdaemost' vzroslogo naseleniya v ortopedicheskoj stomatologicheskoj pomoshchi Evenkijskogo municipal'nogo rajona Krasnoyarskogo kraja [Need for adult population in orthopedic dental care Evenk municipal district of Krasnoyarsk territory]. *Institut Stomatologii [The dental institute].* 2016; 2: 24-25.
7. Kamieva NA, Kausova GK, Ruzuddinov SR. K voprosu nuzhdaemosti v zubnom protezirovanii lic pozhilogo vozrasta [Dental prosthesis need among elderly]. *Vestnik Kazhskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta [Vestnik KazNMU].* 2018; 4: 41-45.
8. Kurbanov OR. Opredelenie potrebnosti naseleniya v razlichnyh vidah zubnyh protezov [Evaluation of the population need in various types of dentures]. *Vestnik Medicinskogo stomatologicheskogo instituta [Journal of Medical Dental Institute].* 2016; 3: 13-16.
9. Hoeksema AR, Peters LL, Raghoebar GM, et al. Oral health status and need for oral care of care-dependent indwelling elderly: from admission to death. *Clin Oral Investig.* 2017; 21 (7): 2189-2196.
10. Campbell SD, Cooper L, Craddock H, et al. Removable partial dentures: the clinical need for innovation. *J Prosthet Dent.* 2017; 118 (3): 273-280.
11. Leous P, Tserekhova TN, Kiselnikova LP. Retrospektivnaya ocenka effektivnosti kompleksnoj profilaktiki kariesa zubov [Retrospective evaluation of the complex program for prevention of dental caries]. *Stomatologicheskij zhurnal [Dental magazine].* 2019; 20 (1): 5-11.
12. Hafizova FA, Mirgazizov RM, Hafizov RG, et al. Povyshenie kachestva okazaniya stomatologicheskoj pomoshchi dlya lic pozhilogo vozrasta s primeneniem individual'nyh konstrukcij protezov izgotovlennyh iz nanostrukturnyh importozameshchayushchih materialov [Improving the quality of dental care for the elderly with the use of individual prosthesis designs made of nanostructured import-substituting materials]. *Kachestvo okazaniya medicinskoj stomatologicheskoj pomoshchi: sposoby dostizheniya, kriterii i metody ocenki: sbornik statej Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoy konferencii [Quality of medical dental care: methods of achievement, criteria and methods of evaluation: collection of articles of the International Scientific and Practical Conference].* Kazan [Kazan]. 2016; 3-8.
13. Shaymieva NI. Aktual'nye problemy okazaniya l'gotnogo zuboprotezirovaniya otdel'nym kategoriyam grazhdan v respublike Tatarstan [Actual problems of providing preferential dental prosthetics to certain categories of citizens in the Republic of Tatarstan]. *Aktual'nye voprosy stomatologii: sbornik nauchnyh trudov posvyashchyonnyj 120-letiyu osnovatelya kafedry ortopedicheskoy stomatologii KGMU professora Isaaka Mihajlovicha Oksmana [Actual issues of dentistry: a collection of scientific papers dedicated to the 120th anniversary of the founder of the Department of Orthopedic Dentistry of KSMU, Professor Isaac Mikhailovich Oxman].* Kazan': Izdatel'stvo «Otechestvo» [Kazan: Publishing House "Fatherland"]. 2012; 337-341.
14. Nazarenko TM. Pravo invalidov na besplatnoe obespechenie sredstvami rehabilitacii (zubnye protezy) i osobennosti ego realizacii [The right of disabled people for free provision of rehabilitation facilities (dentures) and features of its implementation]. *Via scientiarum – Doroga znaniy [Via scientiarum – The way of science].* 2015; 2: 75-78.
15. Bulgakova AI, Dyumeev RM, Islamova DM, Aznagulov AA. Rezul'taty issledovaniya realizacii celevoj programmy «Predostavlenie mer social'noj podderzhki po zuboprotezirovaniyu otdel'nym kategoriyam grazhdan v Respublike Bashkortostan» [Results of the targeted program "Social support for providing access to prosthetic dentistry for certain citizen categories of the Republic of Bashkortostan" evaluation]. *Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan medical journal].* 2013; 94 (4): 526-528.
16. Olesov EE, Shaymieva NI, Havkina EYu, et al. Sravnenie stomatologicheskogo statusa i oshibok predshestvuyushchego lecheniya i protezirovaniya u pacientov na besplatnom i platnom priemah [Comparison of dental status and errors of previous treatment and prosthetics in patients on free and paid methods]. *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal [Russian journal of dentistry].* 2013; 4: 48-50.
17. Shaymieva NI. Aktual'nye problemy protezirovaniya pri polnoj vtorichnoj adentii nizhnej chelyusti u lic starshego vozrasta, pol'zuyushchihsya l'gotami [Actual problems of prosthetics with complete secondary adentia of the lower jaw among older people using state benefits] *Sovremennye aspekty ortopedicheskoy stomatologii: sbornik materialov kafedry ortoped. stomatologii № 1 (k 75-letiyu kafedry) [Modern aspects of orthopedic dentistry: a collection of materials of the orthopedic Department. dentistry № 1 (to the 75th anniversary of the department)].* Kazan: Medicina [Kazan: Medicine]. 2008; 49-53.

АЛГОРИТМ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (клинический опыт)

ЗИМА ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4732-0311; хирург Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

БЕЗРУКОВ ОЛЕГ ФИЛИППОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0161-8959; докт. мед. наук, зав. хирургическим отделением Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

ГОЛУБИНСКАЯ ЕЛЕНА ПЕТРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3917-924X; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

ЗЯБЛИЦКАЯ ЕВГЕНИЯ ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8216-4196; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, e-mail: evgu79@mail.ru

МАКАЛИШ ТАТЬЯНА ПАВЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1884-2620; канд. биол. наук, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

МАКСИМОВА ПОЛИНА ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5920-8664; студентка IV курса первого медицинского факультета Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

НЕПРИТИМОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8989-3615; младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Реферат. Введение. На сегодняшний день среди хирургов сложились две противоположные точки зрения по поводу хирургического вмешательства на ранних стадиях рака щитовидной железы. Так как после введения в клиническую практику тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием биоптата количество больных с ранними стадиями папиллярного рака, которые подвергаются оперативным вмешательствам, возросло. Среди всех методов диагностики новообразований щитовидной железы ведущее значение в настоящее время уделяется тонкоигольной аспирационной биопсии. **Цель работы** – показать результаты нашего клинического опыта применения алгоритма морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы с учетом региональных особенностей и предложенного вспомогательного иммуногистохимического метода. **Материал и методы.** Из материала тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы изготавливали клеточный блок, полутонкие срезы с которого окрашивали иммуногистохимическими методами на наличие экспрессии маркеров пролиферации (Ki67) и апоптоза (Fas). Под микроскопом при увеличении 100× проводили оценку и подсчет положительно окрашенных клеток, высчитывали соотношение этих значений. **Результаты и их обсуждение.** Проанализировав результаты окраски на экспрессию маркеров апоптоза и пролиферации и сравнив их с результатами патоморфологического исследования материала, из которого был получен пунктат, нами был разработан алгоритм диагностики при верификации «сомнительных» изменений, например: папиллярные структуры, плазмодитоидность цитоплазмы, наличие внутриядерных борозд, нагромождение ядер и их укрупнение. Проводилась иммуноцитохимическая или иммуногистохимическая реакция с маркерами Ki67, Fas-R для определения злокачественного потенциала (Z-индекса). **Выводы.** Изолированная оценка иммуноцитохимических реакций с маркерами Fas или Ki67 на материале тонкоигольной аспирационной биопсии не является диагностически значимой. Однако может быть использована в комплексе с цитологическими характеристиками мазка для прогностической оценки злокачественного потенциала новообразования. **Ключевые слова:** щитовидная железа, патология, рак, морфологическая диагностика, хирургия.

Для ссылки: Алгоритм морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы (клинический опыт) / Д.В. Зима, О.Ф. Безруков, Е.П. Голубинская [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С.73–77. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).73-77.

AN ALGORITHM FOR MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF NODULAR GROWTHS IN THE THYROID GLAND (clinical experience)

ZIMA DMITRY V., ORCID ID: 0000-0003-4732-0311; surgeon of Clinical medical multidisciplinary center of St. Luke (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7

BEZRUKOV OLEG F., ORCID ID: 0000-0002-0161-8959; D. Med. Sci., the Head of the Department of surgical of clinical medical multidisciplinary center of St. Luke (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7

GOLUBINSKAYA ELENA P., ORCID ID: 0000-0003-3917-924X; D. Med. Sci., leading researcher of Central research laboratory of Medical academy named after S.I. Georgievsky (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7

ZYABLITSKAYA EVGENIA YU., ORCID ID: 0000-0001-8216-4196; D. Med. Sci., leading researcher of Central research laboratory of Medical academy named after S.I. Georgievsky (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7, e-mail: evgu79@mail.ru

MAKALISH TATYANA P., ORCID ID: 0000-0003-1884-2620; C. Biol. Sci., junior researcher of Central research laboratory of Medical academy named after S.I. Georgievsky (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7

MAXIMOVA POLINA E., ORCID ID: 0000-0001-5920-8664; fourth year student of First medical faculty of the Medical academy named after S.I. Georgievsky (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Lenina av., 5/7

NEPRITIMOVA ELENA A., ORCID ID: 0000-0001-8989-3615; junior researcher of Central research laboratory of Medical academy named after S.I. Georgievsky (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Lenin av., 5/7

Abstract. Background. To date, there are two opposing views among surgeons regarding surgical intervention in the early stages of thyroid cancer. Since after the introduction of fine-needle aspiration biopsy with cytological examination of biopsy sample into clinical practice the number of patients with early stages of papillary cancer who undergo surgical interventions has increased. Among all methods of diagnosis of thyroid neoplasms the leading role is currently given to fine-needle aspiration biopsy. **Aim.** The aim of the study was to demonstrate the results of our clinical experience of applying the algorithm of morphological diagnostics of thyroid nodular masses with regard to regional peculiarities and the proposed adjuvant immunohistochemical method. **Material and methods.** Thin aspiration biopsy material of the thyroid gland was used to make a cell block, semi-thin sections from which were stained by immunohistochemical methods for the expression of proliferation (Ki67) and apoptosis (Fas) markers. Positive stained cells were assessed and counted under a microscope at 100× magnification, and the ratio of these values was calculated. **Results and discussion.** Having analyzed the results of staining for the expression of apoptosis and proliferation markers and compared them with the results of pathomorphological examination of the material from which the clot was obtained, we developed a diagnostic algorithm for verification of «doubtful» changes, e.g.: papillary structures, cytoplasmic plasmacytoid, presence of intranuclear furrows, piling of nuclei and their enlargement, immunocytochemical or immunohistochemical reaction with Ki67, and Fas-R markers to determine the malignant potential (Z-index) is being performed. **Conclusion.** Isolated assessment of immunocytochemical reactions with Fas or Ki67 markers on fine-needle aspiration biopsy material is not diagnostically significant. However, it can be used in combination with cytological characteristics of a smear for prognostic assessment of malignant potential of a neoplasm.

Key words: thyroid gland, pathology, cancer, morphological diagnosis, surgery.

For reference: Zima DV, Bezrukov OF, Zyablitskaya EYu, Makalish TP, Maximova PE, Nepritimova EA. An algorithm for morphological diagnosis of nodular growths in the thyroid gland (clinical experience). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 73-77. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).73-77.

Введение. Актуальность исследования. Высокая заболеваемость и динамика патоморфоза рака щитовидной железы требуют постоянного совершенствования диагностических подходов [1, 4–9]. На сегодняшний день среди хирургов сложились две противоположные точки зрения по поводу хирургического вмешательства на ранних стадиях рака щитовидной железы. Так как после введения в клиническую практику тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием биоптата количество больных с ранними стадиями папиллярного рака, которые подвергаются оперативным вмешательствам, возросло [2, 3, 10]. При этом остается группа пациентов в так называемой «серой зоне», не позволяющей дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования на основании клеточных характеристик в цитопрепаратах, в том числе из-за субъективности цитологической оценки, но определяющая раз-

личную хирургическую и терапевтическую тактику ведения пациентов [11, 12].

Цель работы – показать результаты нашего клинического опыта применения алгоритма морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы с учетом региональных особенностей и предложенного вспомогательного иммуногистохимического (ИГХ) метода (рис. 1).

Материал и методы. В исследовании участвовал 61 пациент (как мужчины, так и женщины) в возрасте от 30 до 75 лет, которые обратились в клинику эндокринной хирургии Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» для тиреоидэктомии. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Во время предоперационного УЗИ-исследования отбиралась

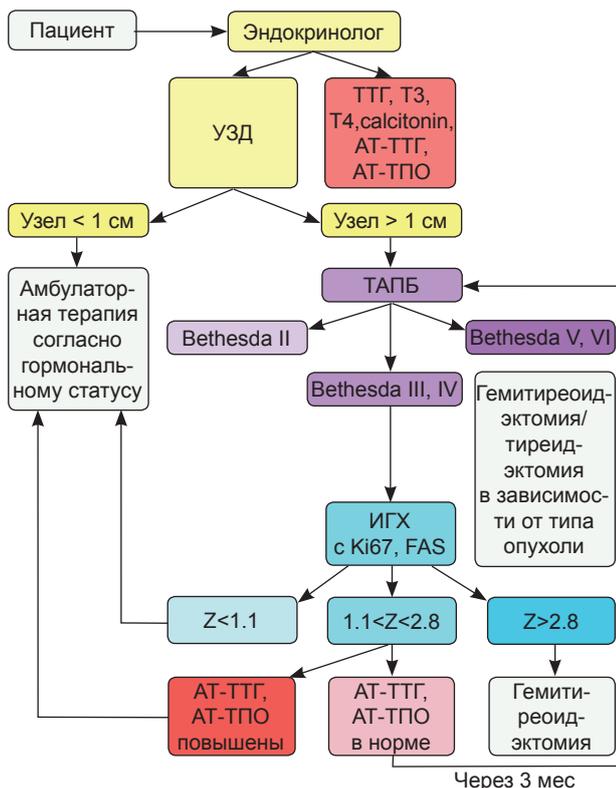


Рис. 1. Алгоритм морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы
 Fig. 1. Algorithm for morphological diagnosis of thyroid nodules

ТАПБ по стандартной методике [13]. Материал биопсии доставлялся в лабораторию в шприце в течение 30 мин после взятия. Сразу же после поступления содержимое шприца выдавливали в пробирку-эппендорф, содержащую 0,5 мл сыворотки, и добавляли 50 мкл хлорида кальция, после чего помещали в термостат на 30 мин. Полученный сгусток, содержащий биопсийный материал, фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 2 ч и подвергали гистологической проводке по стандартной методике из инструкции и руководства пользователя приборов для гистологической фирмы Leica (Австрия) и Millestone (Италия) (вырезная станция LeecLTD, гистологический процессор Logos, заливная станция, автоматический микротом и микроскоп Leica). Из парафинового блока изготавливали тонкие срезы, окрашивали их гематоксилин-эозином в ручном стандартном протоколе согласно инструкции к реагентам (Бивитрум, Россия). Для иммуногистохимического исследования использовали срезы с тех же блоков, уложенные на высокоадгезивные стекла. Протокол ИГХ-исследования соответствовал рекомендациям, указанным производителями антител и иммуноштейнеру Bond Max (Leica, Австрия). Использовали антитела Ki67 (клон MM1, RTU; Novocastra, Великобритания) и Fas (ab82419, концентрат, разведение 1:200; Abcam, США). Окрашенные препараты просматривали под микроскопом DM 2000 (Leica, Германия) с объективами Plan10 \times , Plan40 \times . Расчет индекса соотношения проводили по формуле

$$Z = Fas/(Ki67+1),$$

где Z – индекс; Fas и Ki67 – среднее количество позитивных клеток, окрашенных соответствующим маркером, по 10 полям зрения в препарате.

Операционный материал, поступивший от этих же больных, фиксировали в формалине и подвергали тем же процедурам, что и материал ТАПБ. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Результаты и их обсуждение. В результате наших исследований было определено, что максимально эффективным является мультидисциплинарный подход к пациентам с узловыми образованиями щитовидной железы, включающий совместный консилиум врача-эндокринолога, ультразвуковой диагностики, хирурга и цитоморфолога. При обращении пациента с жалобами, характерными для патологии щитовидной железы, врач-эндокринолог должен собрать детальный анамнез с прицельным выяснением стрессовых факторов риска, назначить определение комплексного статуса тиреоидных гормонов с антителами к ТТГ, ТПО, а также кальцитонином. После этого происходит маршрутизация пациента к врачу ультразвуковой диагностики (УЗД), который и будет проводить ТАПБ при наличии узла размером более 1 см. При заполнении направления на цитологическое исследование дополнительно прикрепляется максимально подробное описание локализации и ультразвуковых характеристик пунктируемого узла. В случаях с подозрением на онкопатологию (доброкачественную/злокачественную) материал направляется для проведения иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования с формированием cell-block.

При верификации «сомнительных» изменений, например: папиллярные структуры, плазмоцитоплазматность цитоплазмы, наличие внутриядерных борозд, нагромождение ядер и их укрупнение проводилась ИЦХ-реакция с маркерами Ki67, Fas-R для определения злокачественного потенциала (Z-индекса).

При определении Z-индекса менее 1,1 рекомендовано динамическое наблюдение пациента с повторной ТАПБ в случаях увеличения размеров узла или изменении его экзогенности.

При показателе Z-индекса более 2,8, гипозоногенности узла, а также нормальных показателей AT-ТПО, AT-ТТГ рекомендована гемитиреоидэктомия с ревизией региональных лимфоузлов. При подозрении на метастатическое поражение – регионарная лимфодиссекция с тиреоидэктомией. В случаях изоэзоногенных ультразвуковых характеристик узла, наличии биохимических показателей аутоиммунного тиреоидита рекомендовано проведение жидкостной цитологии для исключения папиллярной карциномы (рис. 2).

Выводы. Диссонанс между возможностью и удобством использования морфологических и ИГХ-методов на догоспитальном этапе, а также отсутствие диагностически значимых критериев и дифференциальных маркеров, принципиально важных для выбора тактики оперативного лечения, определяет актуальность и социальную значимость работы.

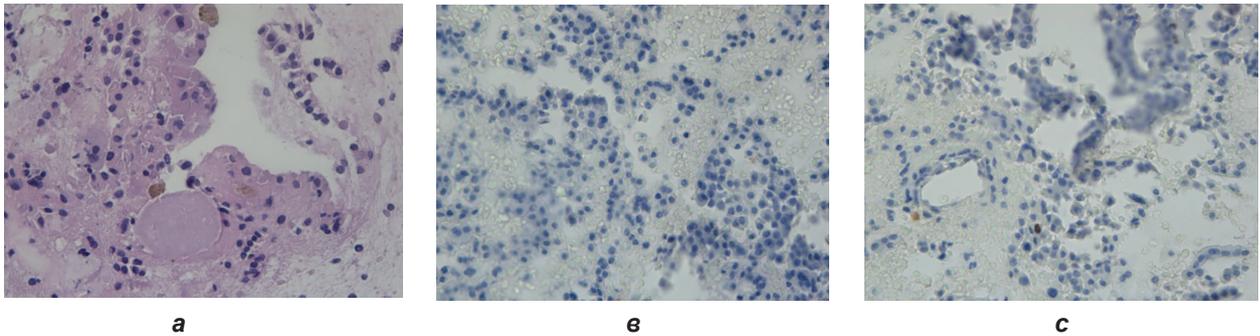


Рис. 2. Фрагмент cell-block. Материал с подозрением на неоплазию. Z-индекс менее 1,1.

Рекомендовано динамическое наблюдение. Увеличение 400х: а – гематоксилин-эозин;

б – ИГХ-реакция с маркером Fas; с – ИГХ-реакция с маркером Ki67. Система детекции Polymer Refine Detection

Fig. 2. Cell-block fragment. Material with suspected neoplasia. Z-index is less than 1.1.

Dynamic observation is recommended. Magnification 400x: a – hematoxylin and eosin; б – IHC reaction with Fas marker;

с – IHC reaction with Ki67 marker. Polymer Refine Detection System

Изолированная оценка ИЦХ-реакций с маркерами Fas или Ki67 на материале ТАПБ не является диагностически значимой. Однако может быть использована в комплексе с цитологическими характеристиками мазка для прогностической оценки злокачественного потенциала новообразования. Так, низкие значения Fas и повышенные Ki67 на фоне отсутствия признаков аутоиммунного тиреоидита свидетельствуют об активации неопластических процессов.

При наличии цитологических характеристик фолликулярной опухоли низкие показатели Fas и повышенные Ki67 сигнализируют о большей вероятности наличия фолликулярной карциномы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дальнейшее исследование выбранных маркеров перспективно в поисках достоверных признаков дифференциальной диагностики онкопатологии щитовидной железы.

Прозрачность исследования Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности по теме «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий», а также частично программы развития КФУ по теме АААА-А18-118112690030-2 «Патофизиологические механизмы неопластических и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и оптимизация их цитологической и гистологической диагностики». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules / J. Feldkamp, D. Führer, M. Luster [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2016. – Vol. 113 (20). – 353–359. – DOI: 10.3238/arztebl.2016.0353.

2. Габаудзе, Д.И. Спорные вопросы в диагностике и хирургическом лечении пациентов с «фолликулярной неоплазией» щитовидной железы / Д.И. Габаудзе, Л.И. Ипполитов // Голова и шея. – 2019 – № 2. – С.70–74. – DOI: 10.25792/HN.2019.7.2.70–74.

3. Михайлова, М.В. Диагностическая и лечебная тактика при «фолликулярной опухоли» щитовидной железы / М.В. Михайлова, И.Н. Зубаровский, С.К. Осипенко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – № 2. – С.77–80. – DOI: org/10.24884/0042-4625-2015-174-2-77-80.

4. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика фолликулярных опухолей щитовидной железы / Н.Ю. Орлинская, Н.М. Хмельницкая, А.А. Федоров, Е.Л. Бедерина // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 2, вып. 37. – С.135–138.

5. Vargas-Pinto, S. Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review / S. Vargas-Pinto, A. Minerva, R. Arenas // Journal of Surgical Research. – 2019. – Vol. 242. – P.244–251. – DOI: org/10.1016/j.jss.2019.04.036.

6. Ahmed, S.A. 1870P – Thyroid lobectomy versus total thyroidectomy among early-stage papillary thyroid carcinoma patient / S.A. Ahmed, M.A. Basha, S.M. Elshafie // Annals of Oncology. – 2019. – Vol. 30. – P.758. – DOI: org/10.1093/annonc/mdz267.007.

7. Chernock, R.D. Immunohistochemistry of thyroid gland carcinomas: clinical utility and diagnostic pitfalls / R.D. Chernock // Diagnostic Histopathology. – 2016. – Vol. 22 (5). – P.184–190. – DOI: org/10.1016/j.mpdhp.2016.04.008

8. Возможности иммуногистохимического исследования для оценки пролиферативной активности ткани щитовидной железы / С.Н. Стяжкина, Е.Л. Порываева, М.Н. Климентов, А.В. Леднева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С.21.

9. Калмин, О.В. Иммуногистохимическое исследование фолликулярных опухолей щитовидной железы / О.В. Калмин, И.И. Чаиркин, О.О. Калмин // Известия высших учебных заведений. – 2017. – Т. 1, вып. 41. – С.28–38.

10. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer / M.E. Peter, A. Hadji, A.E. Murmann [et al.] // Cell Death Differ. – 2015. – Vol. 22 (5). – P.885–886. – DOI: 10.1038/cdd.2015.3.

11. Гельцер, Б.И. Эволюция взглядов на патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и перспективы их таргетной терапии / Б.И. Гельцер, В.В. Здор, В.Н. Котельников // Клиническая медицина. – 2017. – № 6. – С.524–534.

12. Fas/CD95 prevents autoimmunity independently of lipid raft localization and efficient apoptosis induction / A.C. Cruz, M. Ramaswamy, C. Ouyang [et al.] // *Nat Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P.13895. – DOI: 10.1038/ncomms13895.
 13. Воробьев, С.Л. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (цитология для патологов, патология для цитологов) / С.Л. Воробьев. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2014. – 102 с.
- REFERENCES**
1. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113 (20): 353–359. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0353.
 2. Gabaidze DI, Ippolitov LI. Spornyye voprosy v diagnostike i hirurgicheskom lechenii pacientov s «follikuljarnoj neoplaziej» shchitovidnoj zhelezy [Controversial issues in the diagnosis and surgical treatment of patients with «follicular neoplasia» of the thyroid gland]. *Golova i sheya [Head and neck]*. 2019; 2: 70-74. DOI: 10.25792/HN.2019.7.2.70–74.
 3. Mihajlova MV, Zubarovskij IN, Osipenko SK. Diagnosticheskaya i lechebnaya taktika pri «follikuljarnoj opuholi» shchitovidnoj zhelezy [Diagnostic and therapeutic tactics for «follicular tumor» of the thyroid gland]. *Vestnik hirurgii imyni II Grekova [II Grekov Bulletin of surgery]*. 2015; 2: 77-80. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-2-77-80.
 4. Orlinskaya NYu, Hmel'nickaya NM, Fedorov AA, Bedarina EL. Kliniko-morfologicheskaya i immunogistohimicheskaya harakteristika follikuljarnyh opuholej shchitovidnoj zhelezy [Clinical, morphological and immunohistochemical characteristics of thyroid follicular tumors]. *Medicinskij al'manah [Medical almanac]*. 2015; 2 (37): 135-138.
 5. Vargas-Pinto S, Minerva A, Arenas R. Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Journal of Surgical Research*. 2019; 242: 244-251. DOI: 10.1016/j.jss.2019.04.036.
 6. Ahmed SA, Basha MA, Elshafie SM. 1870P – Thyroid lobectomy versus total thyroidectomy among early-stage papillary thyroid carcinoma patient. *Annals of Oncology*. 2019; 30: 758. DOI: 10.1093/annonc/mdz267.007.
 7. Rebecca D Chernock. Immunohistochemistry of thyroid gland carcinomas: clinical utility and diagnostic pitfalls. *Diagnostic Histopathology*. 2016; 22 (5): 184-190. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2016.04008
 8. Styazhkina SN, Poryvaeva EL, Klimentov MN, Ledneva AV. Vozmozhnosti immunogistohimicheskogo issledovaniya dlya ocenki proliferativnoj aktivnosti tkani shchitovidnoj zhelezy [Possibilities of immunohistochemical studies to assess the proliferative activity of thyroid tissue]. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2017; 2: 21.
 9. Kalmin OV, Chairkin II, Kalmin OO. Immunogistohimicheskoe issledovanie follikuljarnyh opuholej shchitovidnoj zhelezy [Imunohistochemical study of thyroid follicular tumors]. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij [Proceedings of higher educational institutions]*. 2017; 1 (41): 28-38.
 10. Peter ME, Hadji A, Murmann AE, Brockway S, Putzbach W, Pattanayak A, Ceppi P. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer. *Cell Death Differ.* 2015; 22 (5): 885-886. DOI: 10.1038/cdd.2015.3.
 11. Gel'cer BI, Zdor VV, Kotel'nikov VN. Evolyuciya vzglyadov na patogenez autoimmunnyh zabolevanij shchitovidnoj zhelezy i perspektivy ih targetnoj terapii [Evolution of views on the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and the prospects for their targeted therapy]. *Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]*. 2017; 6: 524-534.
 12. Cruz AC, Ramaswamy M, Ouyang C, Klebanoff CA, Sengupta P, Yamamoto TN, Meylan F, Thomas SK, Richoz N, Eil R, Price S, Casellas R, Rao VK, Lippincott-Schwartz J, Restifo NP, Siegel RM. Fas/CD95 prevents autoimmunity independently of lipid raft localization and efficient apoptosis induction. *Nat Commun.* 2016; (7): 13895. DOI: 10.1038/ncomms13895.
 13. Vorob'ev SL. Morfologicheskaya diagnostika zabolevanij shchitovidnoj zhelezy (citologiya dlya patologov, patologiya dlya citologov) [Morphological diagnostics of thyroid diseases (cytology for pathologists, pathology for cytologists)]. SPb: Izdatel'sko-poligraficheskaya kompaniya «KOSTA» [SPb: Publishing and printing company «KOSTA»]. 2014; 102 p.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РФАРА-СИНДРОМА (СИНДРОМ МАРШАЛЛА) У ДЕТЕЙ (клиническое наблюдение)

ЛУТФУЛЛИН ИЛЬДУС ЯДАТОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0224-2746; канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. профессора Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии – филиала РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, тел. +7(904)766-54-28, e-mail: Lutfullin@list.ru
САЛУГИНА СВЕТЛАНА ОЛЕГОВНА, ORCID: 0000-0003-3689-431X; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а, тел. +7(985)761-48-49
ДАМИНОВА МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6445-0893; канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. профессора Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии – филиала РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, тел. +7(917)262-47-79, e-mail: daminova-maria@yandex.ru
ГАЗИЗОВ ИЛЬНАЗ МАРСЕЛЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3396-8643; SCOPUS ID: 37112160700; канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(904)661-20-01, e-mail: ilnazaz@mail.ru/

Реферат. Введение. РФАРА-синдром является наиболее частой причиной периодической лихорадки у детей. Несмотря на давнюю историю изучения заболевания, этиология и патогенез заболевания окончательно не установлены. **Цель** – анализ научной медицинской литературы, посвященной РФАРА-синдрому (синдром Маршалла) с представлением собственного клинического наблюдения. **Материал и методы.** Проведен анализ медицинской литературы, посвященной данной проблеме. Представлен клинический случай наблюдения ребенка с синдромом Маршалла. **Результаты и их обсуждение.** Природа заболевания связана с цитокиновой дисфункцией и нарушением регуляции инфламмосомы, что позволяет отнести его к аутовоспалительным синдромам. Диагностика заболевания основана на клинико-anamnestических критериях, специфичность которых в последние годы ставится под сомнение; сегодня предлагаются новые диагностические критерии. Несмотря на отсутствие двойных слепых рандомизированных клинических исследований, имеется богатый опыт терапевтических подходов к лечению РФАРА-синдрома, включающий использование глюкокортикоидов, колхицина и тонзиллэктомии. Приведенный клинический пример иллюстрирует проблему поздней диагностики РФАРА-синдрома, эффективность использования глюкокортикоидов для купирования атак терапии первой линии, а также необходимость использования различных терапевтических подходов и дифференциального диагноза с моногенными аутовоспалительными заболеваниями при сложных случаях течения заболевания. **Выводы.** РФАРА-синдром – наиболее частый синдром наследственной периодической лихорадки. Точная эпидемиология заболевания не изучена, однако предполагается, что количество диагностированных случаев существенно меньше реальной распространенности заболевания. В настоящее время проводятся попытки пересмотреть критерии диагностики РФАРА-синдрома. Несмотря на отсутствие рандомизированных двойных слепых клинических исследований на сегодняшний день, терапевтическая тактика продолжает совершенствоваться.

Ключевые слова: РФАРА-синдром, синдром Маршалла, дети, периодические лихорадочные синдромы, лечение.

Для ссылки: Современный взгляд на проблему РФАРА-синдрома (синдром Маршалла) у детей (клиническое наблюдение) / И.Я. Лутфуллин, С.О. Салугина, М.А. Даминова, И.М. Газизов // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С.78–84. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).78-84.

A CURRENT VIEW OF PFAPA-SYNDROME (MARSHALL SYNDROME) IN CHILDREN (clinical observation)

LUTFULLIN ILDUS YA., ORCID ID: 0000-0002-0224-2746; C. Med. Sci., associate professor of the Department of pediatrics and neonatology named after professor E.M. Lepsky of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, tel. +7(904)766-54-28, e-mail: Lutfullin@list.ru
SALUGINA SVETLANA O., ORCID ID: 0000-0003-3689-431X; D. Med. Sci., leading researcher of the Laboratory of pediatric rheumatic of diseases of Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, 115522, Kashirskoe highway, 34a, tel. +7(985)761-48-49
DAMINOVA MARIA A., ORCID ID: 0000-0001-6445-0893; C. Med. Sci., associate professor of the Department of pediatrics and neonatology named after professor E.M. Lepsky of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, tel. +7(917)262-47-79, e-mail: daminova-maria@yandex.ru
GAZIZOV ILNAZ M., ORCID ID: 0000-0003-3396-8643; SCOPUS ID: 37112160700; C. Med. Sci., associate professor of the Department of human anatomy of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(904)661-20-01, e-mail: ilnazaz@mail.ru

Abstract. Background. PFAPA syndrome is the most common cause of recurrent fever in children. Despite the long history of the disease, the etiology and pathogenesis of the disease have not been definitively established. **Aim.** Analysis of the scientific medical literature on PFAPA syndrome (Marshall syndrome) with the presentation of personal clinical observation. **Material and methods.** An analysis of the medical literature devoted to the problem has been performed. A clinical case of a child with Marshall syndrome is presented. **Results and discussion.** The nature of the disease is associated with cytokine dysfunction and dysregulation of the inflammasome, which allows it to be classified as an autoinflammatory syndrome. The diagnosis of the disease is based on clinical and history criteria, the specificity of which has been questioned in recent years; new diagnostic criteria are now proposed. Despite the absence of double-blind randomized clinical trials, there is a wealth of experience with therapeutic approaches to PFAPA syndrome, including

the administration of glucocorticoids, colchicine, and tonsillectomy. Our clinical example illustrates the problem of late diagnosis of PFAPA syndrome, the effectiveness of using glucocorticoids to control attacks as first-line therapy, and the need for different therapeutic approaches and differential diagnosis in complicated cases of monogenic autoinflammatory diseases. **Conclusion.** PFAPA syndrome is the most prevalent hereditary periodic fever syndrome. The exact epidemiology of the disease has not been studied, but it is assumed that the number of diagnosed cases is significantly lower than the actual prevalence of the disease. Attempts to revise the diagnostic criteria of PFAPA syndrome are currently underway. Despite the lack of randomized double-blind clinical trials to date, therapeutic strategies continue to improve.

Key words: PFAPA syndrome, Marshall syndrome, children, periodic febrile syndromes, treatment.

For reference: Lutfullin IYa, Salugina SO, Daminova MA, Gazizov IM. A current view of PFAPA syndrome (Marshall syndrome) in children (clinical observation). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 78-84.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).78-84.

PFAPA-синдром (синдром Маршалла) – это периодический синдром, включающий в себя лихорадку (Periodic Fever), афтозный стоматит (Aphthous stomatitis), фарингит (Pharyngitis) и шейный лимфаденит (cervical Adenitis). Заболевание впервые было описано в 1987 г. [1]. Несмотря на то что первые описания PFAPA-синдрома в России относятся уже к концу 1980-х годов, пристальный интерес к заболеванию со стороны практической медицины начал появляться в начале 2010-х годов [2]. Диагностика заболевания основана только на клинических и анамнестических данных и не требует дорогостоящего генетического обследования, однако имеется определенная гиподиагностика заболевания [3]. С учетом в целом доброкачественной природы заболевания, не установленный вовремя диагноз не ведет к неблагоприятному исходу или инвалидизации, однако при этом снижается качество жизни пациента на много лет, и пациент получает неоправданную массивную антимикробную терапию [4, 5].

Эпидемиология. Несмотря на утверждение, что PFAPA-синдром является наиболее частой причиной периодической лихорадки у детей [6], эпидемиологические исследования единичны, оценочная частота заболевания – 2,3 ребенка на 10 000 [7]. Дебют PFAPA-синдрома приходится на возраст 2–5 лет и чаще всего заканчивается спонтанной ремиссией к подростковому возрасту. Заболевание имеет панэтнический характер, не относится к определенному географическому региону, не имеет сезонности. Несколько чаще наблюдается у мальчиков, чем у девочек.

Начиная с 2008 г. накапливаются сообщения о диагностике PFAPA-синдрома у взрослых людей молодого возраста. Несмотря на подавляющее преобладание детей в популяции пациентов, сегодня это заболевание неправильно считать исключительно педиатрическим [8].

Этиология и патогенез. Этиология и патогенез заболевания остаются не до конца изученными. Наиболее вероятно мультифакториальная природа заболевания, связанная с аномальным иммунным ответом и неуточненным инфекционным триггером. Механизм развития синдрома связан с дисрегуляцией врожденного иммунитета [9], цитокиновой дисфункцией и нарушением регуляции инфламма-сомы – «мультипротеинового микроплазматического комплекса, заключенного в макрофагах и нейтрофилах, который играет важную роль в системе врожденного иммунитета, регулируя образование и секрецию провоспалительных цитокинов при контак-

те клеток хозяина с микроорганизмами или другими неинфекционными агентами» [3]. Заболевание не имеет закономерного семейного наследования [10], однако в последние годы выявлена сильная семейная кластеризация [11]. У людей с PFAPA-синдромом также выявляются особые варианты генов, относящихся к инфламмасоме (в особенности NLRP3 и MEFV), что дает возможность предположить их причастность к патогенезу заболевания, однако релевантная связь с этиологией не доказана [12, 13].

В западной литературе заболевание относят к «Hereditary Periodic Fever Syndromes» – «синдрому наследственной периодической лихорадки». С точки зрения патогенеза PFAPA-синдром – это аутовоспалительное заболевание. Общепринятая классификация аутовоспалительных заболеваний на сегодняшний день отсутствует, однако в предлагаемых рабочих классификациях эту гетерогенную группу заболеваний разделяют на *наследственные* [моногенные, такие как семейная средиземноморская лихорадка (FMF); периодический синдром, связанный с криопирином (CAPS)] и *мультифакториальные*. Преобладающий взгляд на возникновение PFAPA-синдрома сегодня – это приобретенное аутовоспалительное заболевание с полигенной и мультифакториальной природой [9].

Диагностика заболевания. Критерии заболевания, изначально предложенные Marshall et al. и несколько модифицированные в дальнейшем [14], включают в себя:

1. Периодические эпизоды лихорадки дебютируют в возрасте до 5 лет и повторяются с регулярными интервалами в диапазоне от 26 до 30 дней.

2. Общие симптомы нарушения состояния в отсутствие признаков острой респираторной вирусной инфекции в сочетании с одним из нижеуказанных симптомов:

- a) афтозный стоматит;
- b) шейный лимфаденит;
- c) тонзиллит (фарингит).

2. Положительные лабораторные маркеры острого воспаления:

- a) лейкоцитоз;
 - b) увеличенная скорость оседания эритроцитов.
4. Паразитально быстрый ответ на кортикостероиды.

5. Полное отсутствие симптомов заболевания между лихорадками.

6. Нормальное физическое и нервно-психическое развитие ребенка.

7. Выздоровление к подростковому возрасту.

Несмотря на многолетнее использование этих критериев для диагностики PFAPA-синдрома, имеются указания на низкую специфичность этих критериев [15]. Это диктует необходимость включения в круг дифференциального диагноза прочих аутовоспалительных заболеваний при использовании данных критериев; дифференциальный диагноз должен быть основан на данных анамнеза, клинической картины заболевания, а также на генетических исследованиях.

Низкая специфичность общепринятых критериев диагностики подталкивает к необходимости разработки новых диагностических инструментов. Группой исследователей Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) в 2020 г. в рамках разработки согласованного плана лечения (consensus treatment plan) были предложены новые критерии диагностики заболевания, имеющие ряд важных уточнений [16]. Во-первых, была уточнена продолжительность атаки заболевания в 3–7 дней (для исключения случаев других аутовоспалительных заболеваний, например, семейной средиземноморской лихорадки). Во-вторых, предложена необходимость 6 и более эпизодов для диагностики PFAPA-синдрома (для исключения злокачественных заболеваний и рекуррентных инфекций). Сохраняется важность исключения циклической нейтропении при подозрении на PFAPA-синдром. В-третьих, вводится однозначное определение понятия «периодические атаки». В-четвертых, критерий начала заболевания в возрасте менее 5 лет не считается необходимым (табл. 1).

В начале 2019 г. группой экспертов были предложены клинические классификационные критерии PFAPA-синдрома для регистра Eurofever и для международной организации Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Экспертами предложены 8 критериев, как минимум 7 из которых должны быть выполнены [17].

1. Наличие у пациента: а) фаринготонзиллита; б) продолжительности эпизодов 3–6 дней; с) шейного лимфаденита; д) периодичности.

2. Отсутствие у пациента: а) диареи; б) грудной боли; с) сыпи; д) артрита.

Авторы указывают на высокую специфичность (93%) и чувствительность (97%) предложенного инструмента, однако необходимо иметь в виду, что классификационные критерии не являются эквивалентом диагностических критериев, основная цель их использования – формирование когорты для проведения клинических испытаний.

Терапевтические подходы к PFAPA-синдрому. В настоящее время отсутствуют двойные слепые рандомизированные клинические исследования, посвященные лечению PFAPA-синдрома, что объясняется сложностью проведения подобных исследований для редких заболеваний, особенно в детской практике. Альтернативой таким исследованиям может быть консенсусное решение – разработка согласованного плана лечения (consensus treatment plan), который, несмотря на определенные недостатки, может дать весьма точные рекомендации для практической медицины. Подобным способом были разработаны рекомендации по лечению некоторых редких ревматических заболеваний в педиатрии: ювенильный волчаночный нефрит, системный вариант ювенильного идиопатического артрита, ювенильный дерматомиозит и др. Необходимо учитывать, что рекомендации, разработанные таким методом, не являются стандартом ведения заболевания, а просто отражают наиболее общепринятые методы ведения пациентов с определенным заболеванием.

Используемые на сегодня способы медикаментозного лечения заболевания приведены в табл. 2 [6], существует также хирургический метод заболевания – тонзиллэктомия (или тонзиллэктомия+аденоидотомия).

Согласованный план лечения, разработка которого предлагалась CARRA в 2020 г. [19], включает в себя четыре варианта терапевтической тактики: использование антипиретиков для купирования атак заболевания, использование кортикостероидов для купирования атак заболевания, профилактическое

Таблица 1

Критерии включения/исключения пациентов для разработки согласованного плана лечения PFAPA-синдрома (CARRA, 2020)

Table 1

Patient inclusion/exclusion criteria for developing an agreed treatment plan for PFAPA syndrome (CARRA, 2020)

Характеристика пациентов (все критерии должны быть удовлетворены)	<ul style="list-style-type: none"> • 3–7 дней лихорадки (лихорадка уровня 39°C минимум 3 дня за каждый эпизод). • 6 или более регулярных эпизодов. • Определение регулярности: <ul style="list-style-type: none"> - если цикл заболевания длится 2–4 нед, допустима вариабельность в 1 нед; - если цикл заболевания длится 5–8 нед, допустима вариабельность в 2 нед. • Эпизод должен протекать с фарингитом, в отсутствие фарингита необходимо наличие одновременно афтозного стоматита и шейного лимфаденита. • Нормальный рост и развитие пациента. • Ответ на терапию глюкокортикоидами (если они назначены во время эпизода). Ответ определяется как завершение лихорадки в течение 24 ч после назначения стероидного препарата в эквивалентной дозе 2 мг/кг преднизолона (не более 60 мг) в виде однократного приема или разделенного на два приема
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> • Прочие уточненные аутовоспалительные/аутоиммунные заболевания. • Иммунодефициты (например, циклическая нейтропения). • Злокачественные заболевания. • Инфекции

Используемые на сегодня медикаментозные методы лечения PFAPA-синдрома

Table 2

Currently used drug treatments for PFAPA syndrome

Препарат	Дозировка	Примечание
<i>Лечение атак заболевания</i>		
Преднизолон	0,5–2 мг/кг через рот в 1-й день лихорадки	Возможно повторение приема на 2-й день, если лихорадка сохраняется
Бетаметазон	0,2 мг/кг через рот в 1-й день лихорадки	Возможно повторение приема на 2-й день, если лихорадка сохраняется
<i>Профилактическое лечение</i>		
Колхицин	0,5–1 мг в день через рот	Гастроинтестинальные побочные эффекты
Циметидин	20–40 мг/кг/день через рот	Низкая эффективность
Анакинра	1 мг/кг/день подкожно в первый и второй день лихорадки	Анализ «затраты-эффективность»

лечение колхицином или циметидином, тонзиллэктомия (выполненная отдельно или в сочетании с аденоидотомией).

Использование антипиретиков для купирования атак заболевания показывает более высокую эффективность нестероидных противовоспалительных средств в сравнении с парацетамолом. В силу своей небольшой эффективности этот метод может быть использован только в случаях отказа родителей или пациента от любых других методов лечения или на этапе установления диагноза [6].

Наиболее общепринятым и эффективным методом купирования атак заболевания является прием глюкокортикоидов через рот [4, 18], который приводит к быстрому улучшению состояния пациента или даже «обрыву клинической картины» в течение нескольких часов. Использование глюкокортикоидов лимитирует тот факт, что в 25–50% использование глюкокортикоидов приводит к укорочению интервалов между атаками заболевания [7], а также не предотвращает последующие атаки болезни. Важным аспектом также является обеспокоенность родителей по поводу приема глюкокортикоидов, несмотря на отсутствие сообщений о серьезных побочных эффектах (в силу небольшой дозы препарата).

Менее однозначной является практика использования колхицина и циметидина, эффективность этих препаратов принято считать ограниченной [10, 16]. Циметидин использовался для профилактического лечения PFAPA-синдрома в 1990-х годах, сейчас попытки использования этого препарата практически прекратились в силу неэффективности метода. В некоторых исследованиях показано увеличение между интервалами атак заболевания при использовании колхицина [19], что позволяет считать колхицин препаратом второй линии для увеличения интервала между атаками, особенно если укорочения интервала произошло после начала купирования атак преднизолоном [6]. Было показано, что использование колхицина в течение 12 мес у детей с PFAPA-синдромом с частыми атаками (чаще 1 раза в мес) и неполным ответом на глюкокортикоиды привело к снижению частоты атак, снижению высоты лихорадки в атаке [20]. Ограничением данного исследования является малая выборка ($n = 13$), а также когортный тип исследования.

Существуют сообщения об успешном использовании блокаторов IL-1 (анакинра) на маленьких выборках, ограниченных в силу дороговизны метода лечения.

Практика тонзиллэктомии (или тонзиллэктомии+аденоидотомии) появилась через короткое время после описания PFAPA-синдрома в 1989 г. [21]. Несмотря на большое количество сообщений об эффективности этого метода лечения, Кокрановский обзор включает только два исследования, проведенных на маленьких выборках и имеющих неоптимальный дизайн исследования [22]. На сегодня этот радикальный метод лечения PFAPA-синдрома с высоким уровнем эффективности может быть использован для отдельных пациентов, например, имеющих очень короткие интервалы между атаками болезни [23].

Таким образом, сложившаяся практика указывает на высокую эффективность использования глюкокортикоидов для купирования атак заболевания. Метод имеет недостаток в виде отсутствия профилактического действия и возможности учащения атак болезни. Результаты профилактического лечения колхицином в настоящее время противоречивы и требуют дальнейшего исследования их целесообразности для отдельных подгрупп пациентов. Тонзиллэктомия должна быть рассмотрена для отдельных пациентов, имеющих очень короткий интервал между атаками болезни с выраженным снижением качества жизни.

Клиническое наблюдение. В приемный покой Детской городской больницы № 1 (ДГБ № 1) г. Казани обратились (самообращение) родители мальчика К., 2014 года рождения (возраст 4 года и 3 мес). У мальчика были жалобы на рецидивирующие ангины и стоматиты, сопровождавшиеся высокой лихорадкой более 39°C продолжительностью 3–4 дня. Эпизоды лихорадки дебютировали в возрасте 10 мес и имели строгую периодичность – 1 раз в мес, с небольшой вариабельностью менее 1 нед. Анамнез жизни без особенностей, в том числе наследственный анамнез не отягощен. Ребенок в росте и развитии не отстает, социально адаптирован.

Анализ ранее проведенных исследований и врачебных заключений показал, что ребенок наблюдался педиатром, лор-врачом и врачом-инфек-

ционистом с диагнозами: гнойная ангина, хронический тонзиллит, афтозный стоматит, герпетическая инфекция. Эпизоды заболевания сопровождались высокой параклинической активностью в общем анализе крови (ускорение СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофилез с повышением процента незрелых форм) и в биохимическом анализе крови (повышение острофазных белков). Получал лечение: противомикробную терапию (антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспоринового ряда, макролиды, противовирусные препараты), антисептики местно, бактериофаги – без существенного улучшения на фоне лечения. С учетом данных анамнеза был выставлен предварительный диагноз: синдром Маршалла (?), была дана рекомендация повторной экстренной госпитализации при очередной атаке заболевания.

Через 29 дней от начала предыдущей атаки заболевания ребенок остро заболел и обратился повторно в приемный покой ДГБ № 1 г. Казани. Отмечалось повышение температуры тела до 40°C, озноб, слабость, отказ от еды.

Объективно: состояние среднетяжелое за счет интоксикации, лихорадки. Температура тела аксиллярно 39,2°C, рост – 101 см, вес – 19,5 кг, артериальное давление – 92/48 мм рт.ст. Кожа и слизистые чистые. Зев ярко гиперемирован, миндалины увеличены, с обильными белыми наложениями в лакунах. Увеличены лимфатические узлы шейной области до 2,0 см, плотно-эластичные, умеренно болезненные при пальпации. Тоны сердца ясные, ритмичные. В легких хрипов нет. Суставного синдрома нет. Живот мягкий, безболезненный. Внутренние органы не увеличены. Физиологические оправления в норме, стул оформленный, 1 раз в день, объем мочеиспускания не снижен.

Ребенку был выставлен диагноз: синдром Маршалла, период атаки заболевания и назначен однократный прием преднизолона в дозе 15 мг через рот. Прием преднизолона привел к быстрому улучшению состояния пациента, купированию лихорадки и явлений острого тонзиллита, лимфаденита в течение нескольких часов.

Дальнейшее наблюдение за пациентом показало учащение атак заболевания с сохранением их периодичности. На фоне начатой терапии глюкокортикоидами атаки заболевания начали повторяться каждые 7–10 дней. Была продолжена терапия глюкокортикоидами, однократный прием преднизолона приводил к быстрому регрессу клинической картины болезни.

Через 6 мес от начала лечения атак заболевания глюкокортикоидами, в возрасте пациента 4 года 10 мес, с учетом высокой частоты атак, снижения качества жизни пациента и его родителей, обеспокоенности родителей частыми приемами глюкокортикоидов, решением консилиума было рекомендовано провести тонзиллэктомию. Данная операция была проведена 24 октября 2018 г., операция прошла без интраоперационных и постоперационных осложнений. Но проведенная тонзиллэктомия имела лишь частичный успех. Атаки заболевания купировались на 8 мес, после чего возобновились с июля 2019 г.,

но с меньшей частотой (1 раз в месяц). Обострения заболевания имели стереотипный характер и протекали в виде эпизодов острого тонзиллита, которые также эффективно купировались однократным приемом преднизолона в дозе 1 мг/кг (20 мг).

В октябре 2019 г. проведена заочная консультация пациента в НИИ ревматологии МЗ РФ. Было рекомендовано исключить моногенные аутовоспалительные заболевания (FMF-, HIDS-, TRAPS-синдромы), выполнить молекулярно-генетическое исследование на выявление мутаций в генах MEFV, TNFRSF1A, MVK, NLRP3, продолжить терапию атак заболевания глюкокортикоидами и обсудить начало терапии колхицином в дозе 0,5 мг/кг. В ноябре 2019 г. методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена MVK (проанализирован 11-й экзон гена и прилежащие интронные участки), частичный анализ гена TNFRSF1A (проанализированы 2-, 3-, 4-й экзоны гена и прилежащие интронные участки), частичный анализ гена NLRP3 (проанализирован 3-й экзон гена и прилежащие интронные участки). По результатам исследования патогенных вариантов выявлено не было.

В декабре 2019 г. заболевание спонтанно купировалось (возраст ребенка 5 лет 10 мес, общая продолжительность заболевания составила 60 мес). Дальнейшее наблюдение в катамнезе до июля 2021 г.: здоровье ребенка без отклонений, эпизоды немотивированной лихорадки не повторяются (отмечаются нечастые острые респираторные инфекции), ребенок в росте и развитии не отстает.

Результаты и их обсуждение. Приведенный клинический пример иллюстрирует проблему поздней диагностики PFAPA-синдрома, эффективность использования глюкокортикоидов для купирования атак как терапии первой линии, а также необходимость использования различных терапевтических подходов и дифференциального диагноза с моногенными аутовоспалительными заболеваниями при сложных случаях течения заболевания.

Выводы. PFAPA-синдром – наиболее частый синдром наследственной периодической лихорадки. Точная эпидемиология заболевания не изучена, однако предполагается, что количество диагностированных случаев существенно меньше реальной распространенности заболевания. В настоящее время проводятся попытки пересмотреть критерии диагностики PFAPA-синдрома. Несмотря на отсутствие рандомизированных двойных слепых клинических исследований, по сегодняшний день терапевтическая тактика продолжает совершенствоваться.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis / G.S. Marshall, K.M. Edwards, J. Butler, A.R. Lawton // *J. Pediatr.* – 1987. – Vol. 110 (1). – P.43–46.
2. Случай трудной диагностики больной с синдромом Маршалла / А.И. Сафина, И.Я. Лутфуллин, К.З. Закиров, В.Ю. Шапиро // *Казанский медицинский журнал.* – 2011. – Т. 92, № 2. – С.287–289.
3. PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая / С.А. Кузнецова, Н.И. Зрячкин, Ю.А. Царева [и др.] // *Альманах клинической медицины.* – 2018. – Т. 46, № 2. – С.184–193. – DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193.
4. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome / V.M. Wurster, J.G. Carlucci, H.M. Jr Feder, K.M. Edwards // *J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 159 (6). – P.958–964.
5. Аутовоспалительные синдромы в педиатрии (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) / А.Л. Козлова, О.В. Барабанова, М.П. Калинина, А.Ю. Щербина // *Доктор Ру.* – 2015. – № 10 (111). – С.38–45.
6. *Vanoni, F.* PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome / F. Vanoni, K. Theodoropoulou, M. Hofer // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2016. – Vol. 14 (1). – P.38.
7. *Forsvoll, J.* Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study / J. Forsvoll, E.K. Kristoffersen, K. Øymar // *Acta Paediatr.* – 2013. – Vol. 102. – P.187–192.
8. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers / L. Cantarini, A. Vitale, B. Bartolomei [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 30 (2). – P.269–271.
9. *Federici, S.* The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases / S. Federici, A. Martini, M. Gattorno // *Front Immunol.* – 2013. – Vol. 4. – P.351.
10. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome / K. Manthiram, E. Nesbitt, T. Morgan, K.M. Edwards // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 138 (3).
11. Clinical features and genetic background of the periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients / D. Perko, M. Debeljak, N. Toplak, T. Avčin // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – P.293417.
12. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA / E. Dagan, R. Gershoni-Baruch, I. Khatib [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30 (5). – P.633–636.
13. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production / L. Kolly, N. Busso, A. Von Scheven-Gete [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131 (6). – P.1635–1643.
14. *Thomas, K.T.* Periodic fever syndrome / K.T. Thomas, K.M. Edwards // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* – 1999. – Vol. 18 (1). – P.68–69.
15. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers / M. Gattorno, R. Caorsi, A. Meini [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124 (4). – P.e721–728.
16. CARRA PFAPA Consensus Treatment Plan Workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group / G. Amarilio, D. Rothman,

K. Manthiram [et al.] // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2020. – Vol. 8 (1). – P.31.

17. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers / M. Gattorno, M. Hofer, S. Federici [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2019. – Vol. 78. – P.1025–1032.
18. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients / M. Hofer, P. Pillet, M.-M. Cochard [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Vol. 53 (6). – P.1125–1129.
19. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes / D. Tasher, M. Stein, I. Dalal, E. Somekh // *Acta Paediatr.* – 2008. – Vol. 97. – P.1090–1092.
20. Colchicine treatment in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study in Spain / C. Quintana-Ortega, E. Seoane-Reula, L. Fernández [et al.] // *Eur. J. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 8 (2). – P.73–78.
21. *Abramson, J.S.* Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis / J.S. Abramson, L.B. Givner // *Pediatr. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 8 (2). – P.119–120.
22. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA) / M.J. Burton, A.J. Pollard, J.D. Ramsden [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 9. – CD008669.
23. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review / N. Ter Haar, H. Lachmann, S. Ozen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72 (5). – P.678–685.

REFERENCES

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr.* 1987; 110 (1): 43–46.
2. Safina AI, Lutfullin IYa, Zakirov KZ, Shapiro VYu. Sluchay trudnoy diagnostiki bol'noy s sindromom Marshalla [A case of difficult diagnosis of a patient with Marshall syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal].* 2011; 92 (2): 287–289.
3. Kuznetsova SA, Zryachkin NI, Tsareva YuA, et al. PFAPA-sindrom: sovremennaya paradiigma i opisaniye klinicheskogo sluchaya [PFAPA-syndrome: modern paradigm and description of a clinical case]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine].* 2018; 46 (2): 184–193. DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193.
4. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011; 159 (6): 958–964.
5. Kozlova AL, Barabanova OV, Kalinina MP, Shcherbina AYU. Autovospalitel'nyye sindromy v pediatrii (obzor literatury i sobstvennyye klinicheskiye nablyudeniya) [Autoinflammatory syndromes in pediatrics (literature review and own clinical observations)]. *Doktor Ru [Doctor Ru].* 2015; 10 (111): 38–45.
6. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016; 14 (1): 38.
7. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr.* 2013; 102: 187–192.
8. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of

- 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30 (2): 269–271.
9. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013; 4: 351.
 10. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics*. 2016; 138 (3): e20154572.
 11. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical features and genetic background of the periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 293417.
 12. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1 α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int*. 2010; 30 (5): 633–636.
 13. Kolly L, Busso N, Von Scheven-Gete A, Bagnoud N, Moix I, Holzinger D, Simon G, Ives A, Guarda G, So A, Morris MA, Hofer M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (6): 1635–1643.
 14. Thomas, K. T. Edwards, K. M. Periodic fever syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1999; 18 (1): 68-69.
 15. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, Cortis E, Calcagno G, Tommasini A, Consolini R, Simonini G, Pelagatti MA, Baldi M, Ceccherini I, Plebani A, Frenkel J, Sormani MP, Martini A. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009; 124(4): e721–728.
 16. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, Yildirim-Toruner C, Haines K, Ferguson PJ, Lionetti G, Cherian J, Zhao Y, DeLaMora P, Syverson G, Nativ S, Twilt M, Michelow IC, Stepanovskiy Y, Thatayatikom A, Harel L, Akoghlanian S, Tucker L, Marques MC, Srinivasalu H, Propst EJ, Licameli GR, Dedeoglu F, Lapidus S; CARRA PFAPA Consensus Treatment Plan Workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020; 18 (1): 31.
 17. Gattorno M, Hofer M, Federici S for the Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; 78: 1025-1032.
 18. Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, Rigante D, Hentgen V, Anton J, Brik R, Neven B, Touitou I, Kaiser D, Duquesne A, Wouters C, Gattorno M. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53 (6): 1125–1129.
 19. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr*. 2008; 97: 1090–1092.
 20. Quintana-Ortega C, Seoane-Reula E, Fernández L, Camacho M, Olbrich P, Neth O, Murias S, Udaondo C, Remesal A, Calvo C, Alcobendas R. Colchicine treatment in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study in Spain. *Eur J Rheumatol*. 2020; 8 (2): 73–78.
 21. Abramson JS TJ, Givner LB. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis*. 1989; 8 (2): 119–120.
 22. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LYe, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: CD008669.
 23. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (5): 678-685.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТКИ С АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ (клинический случай)

ИВАНОВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5302-3802; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(988)242-13-90, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

КОРОЛЬ ИННА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3909-9007; канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

КОВАЛЕНКО ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

РУЖИЦКАЯ ЛИДИЯ ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8809-7008; ассистент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(918)671-56-05, e-mail: lida_ruz-7@mail.ru

СКИБИЦКАЯ МАРИЯ ВЛАДИСЛАВОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1908-1720; ординатор второго года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(938)409-50-33, e-mail: skibitskaya_93@mail.ru

ПЕТРОВЫХ ВЕРОНИКА ОЛЕГОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8773-2612; ординатор второго года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(938)865-64-35, e-mail: nikusha.pet2403@yandex.ru

ТАНИН ИВАН ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8883-3899; ординатор второго года обучения кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. +7(989)280-50-76, e-mail: Tanin2012ivan@mail.ru

Реферат. Введение. Более половины пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, переносят заболевание в легкой или бессимптомной форме. Более тяжелым формам заболевания подвержены пациенты старше 60 лет, а также лица, имеющие сопутствующие хронические заболевания, такие как болезни органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, онкологические и аутоиммунные заболевания. **Цель** – продемонстрировать этапы развития клинической картины, методы диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19. **Материал и методы.** Представлен клинический случай новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентки 73 лет с аутоиммунным полигландулярным синдромом. **Результаты и их обсуждение.** Отягчающий фон в виде аритмического синдрома и аутоиммунного полигландулярного синдрома способствовал развитию у пациентки тяжелой формы новой коронавирусной инфекции COVID-19. Комплексная многовекторная терапия, направленная на патогенетическое и симптоматическое лечение, согласно рекомендациям, в сочетании с препаратами магния и калия, а также иммуномодулирующей терапией способствовали выздоровлению и реабилитации пациентки. **Выводы.** Лечение глюкокортикоидами новой коронавирусной инфекции COVID-19 значительно улучшает исход заболевания. В то же время глюкокортикоидная терапия может обуславливать появление или прогрессирование аритмического синдрома, приводить к развитию медикаментозного гиперкортицизма, синдрома «отмены». Профилактикой и лечением нарушений сердечного ритма является применение препаратов калия и магния в достаточных дозах. Постепенная отмена глюкокортикоидов в течение длительного времени под контролем эндокринолога будет способствовать восстановлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, аутоиммунный полигландулярный синдром, глюкокортикоиды.

Для ссылки: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентки с аутоиммунным полигландулярным синдромом (клинический случай) / Л.А. Иванова, И.В. Король, Ю.С. Коваленко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С. 85–91. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).85-91.

NEW COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION IN A PATIENT WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME (clinical case)

IVANOVA LIUDMILA A., ORCID: 0000-0001-5302-3802; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(988)242-13-90, e-mail: endocringmu@mail.ru

KOROL' INNA V., ORCID: 0000-0002-3909-9007; C. Med. Sci., associate professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(918)414-44-19, e-mail: innakorol1@mail.ru

KOVALENKO JULIYA S., ORCID:0000-0002-7236-7341; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

RUZHITSKAYA LIDIYA V., ORCID: 0000-0002-8809-7008; assistant of professor of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(918)671-56-05, e-mail: lida_ruz-7@mail.ru

SKIBITSKAYA MARIYA V., ORCID ID: 0000-0003-1908-1720; second year clinical resident of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(938)409-50-33, e-mail: skibitskaya_93@mail.ru

PETROVYKH VERONICA O., ORCID ID: 0000-0002-8773-2612; second year clinical resident of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(938)865-64-35, e-mail: nikusha.pet2403@yandex.ru

TANIN IVAN YU., ORCID:0000-0001-8883-3899; second year clinical resident of the Department of endocrinology of faculty of advanced training and professional specialist retraining of Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. +7(989)280-50-76, e-mail: Tanin2012ivan@mail.ru

Abstract. Background. More than half of those infected with the new coronavirus infection COVID-19 carry the disease in a mild or asymptomatic form. Patients over 60 years of age and those with comorbid chronic diseases, such as respiratory, cardiovascular, diabetes, oncological and autoimmune diseases, are susceptible to more severe forms of the disease. **Aim.** The aim of the study was to demonstrate the stages of clinical picture development, methods of diagnosis and treatment of the new coronavirus infection COVID-19. **Material and methods.** We present a clinical case of a new coronavirus infection COVID-19 in a 73-year-old patient with autoimmune polyglandular syndrome. **Results and its discussion.** Aggravating background represented by arrhythmic syndrome and autoimmune polyglandular syndrome contributed to the development of a severe form of new coronavirus infection COVID-19 in the patient. Complex multivector therapy aimed at pathogenetic and symptomatic treatment, according to the guidelines, in combination with magnesium and potassium medications, as well as immune-modulating therapy contributed to the patient's recovery and rehabilitation. **Conclusion.** Treatment with glucocorticoids for new COVID-19 coronavirus infection significantly improves the outcome of the disease. At the same time, glucocorticoid therapy can lead to progression of arrhythmic syndrome, development of drug-induced hypercorticism, and «withdrawal» syndrome. Prevention and treatment of heart rhythm disturbances is the application of potassium and magnesium medications in sufficient doses. Gradual withdrawal of glucocorticoids over a long time under the supervision of an endocrinologist will help to restore the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Key words: new coronavirus infection COVID-19, polyglandular autoimmune syndrome, glucocorticoids.

For reference: Ivanova LA, Korol IV, Kovalenko JuS, Ruzhitskaya LV, Skibitskaya MV, Petrovych VO, Tanin IYu. New coronavirus infection COVID-19 in a patient with polyglandular autoimmune syndrome (clinical case). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 85-91. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(4).85-91.

Введение. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 впервые была зарегистрирована в Китае 11 декабря 2019 г. В начале 2020 г. случаи заболевания стали выявляться в других странах мира, а уже 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19. Хотя на сегодняшний день, по данным ВОЗ, менее 10% населения переболело коронавирусом, это не умаляет клинической и социальной значимости данного заболевания.

COVID-19 – это острая респираторная вирусная инфекция, вызываемая новым вирусом SARS-CoV-2, тропным к клеткам альвеолярного эпителия [1, 2]. Клинические проявления инфекции варьируют от респираторного заболевания легкого течения вплоть до развития тяжелой вирусной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью, септическим шоком и венозной тромбоэмболией. Все

возрастные группы имеют высокую восприимчивость к возбудителю SARS-CoV-2 [2]. Более половины инфицированных переносят заболевание в легкой или бессимптомной форме, способствуя быстрому распространению легко передаваемого вируса. Риск заражения, развитию тяжелой формы заболевания и летального исхода подвержены пациенты старше 60 лет, а также лица, имеющие сопутствующие хронические заболевания, такие как болезни органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, онкологические и аутоиммунные заболевания. Общая летальность составляет 2–4% и возрастает у лиц с коморбидной патологией.

В настоящий момент, несмотря на приобретенный опыт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции, темпы распространения COVID-19 набирают обороты, сохраняется высокая летальность, что непременно требует внимания всего медицинского сообщества.

Материал и методы. Клиническое наблюдение. Больная И., 73 года, поступила в инфекционную больницу г. Краснодара 08.12.2020 с жалобами на резкую слабость; повышение температуры тела до 39°C; невозможность сделать глубокий вдох; ощущение, что легкие в «железном панцире».

Анамнез. Семейный анамнез: у дяди по материнской линии сахарный диабет II типа; у матери, у младшей сестры и у сына – диффузный токсический зоб. У двух других сестер – аутоиммунный гипотиреоз. Гинекологический анамнез: менархе с 13,5 лет; роды – 2; аборт – 3; менопауза с 52 лет. С 15 лет пациентку беспокоили приступы пароксизмальной тахикардии, с 18 лет – наджелудочковая экстрасистолия, периодически – желудочковые экстрасистолы. В 16 лет переболела туберкулезной пневмонией и с тех пор страдала посттуберкулезным бронхитом. В 25 лет переболела гепатитом С, перенесла печеночную прекому, по поводу которой в течение 1 мес принимала преднизолон. После рождения 2-го ребенка перенесла послеродовый тиреоидит с очаговой алопецией. В возрасте 37 лет был поставлен диагноз: аутоиммунный тиреоидит, эутиреоидное состояние. Аутоиммунная тромбоцитопения. Аутоиммунный атрофический гастрит типа А. Железодефицитная и В₁₂-дефицитная анемия.

В 2017 г. перенесла подострый тиреоидит, а также синдром «пустого» турецкого седла. Перебои в сердце участились с момента наступления менопаузы. Впервые при ультразвуковом исследовании (УЗИ) сердца обнаружен пролапс митрального клапана (ПМК) I степени, дополнительная хорда в левом желудочке. Прием препаратов калия и магния, активных метаболитов витамина D, менопаузальной гормональной терапии позволял поддерживать нормальный ритм сердца и предотвращал прогрессирование остеопороза.

В апреле 2020 г. переболела легкой формой COVID-19. Беспокоили боли в грудной клетке при дыхании, боли в мышцах. Общая слабость беспокоила до половины июля. К концу 10-го дня приема азитромицина по поводу коронавирусной инфекции появилась фибрилляция предсердий, затем трепетание предсердий. Приступ был купирован внутривенным (в/в) ежедневным введением препаратов калия и магния в течение 2 нед. Пероральный прием препаратов калия и магния продолжался в прежних дозировках. Данные компьютерной томографии (КТ) легких от 18.09.2020: в базальных отделах обоих легких определяются фиброзные тяжи, деформирующие паренхиму легких.

Анамнез заболевания: 02.11.2020 появилась боль в горле, насморк, кашель. Пациентка в течение 10 дней принимала азитромицин по 500 мг в сут. 12.11.2020 развился приступ трепетания предсердий, который был купирован в/в введением препаратов калия и магния. Данная парентеральная терапия продолжалась в течение 14 дней. Затем был продолжен пероральный прием препаратов калия и магния. 28.11.2020 вечером появился сильный озноб, боли в мышцах и костях, повысилась температура до 39°C. Больная вновь начала принимать азитромицин по 500 мг 2 раза в день. Постепенно ухудшался аппе-

тит, вплоть до его полного исчезновения. Больная не осознавала тяжесть своего состояния. Врача не вызывала, никуда не обращалась. 07.12.2020 на КТ грудной клетки обнаружено ковидное поражение легких в объеме 36%. 08.12.2020 сатурация упала до 75%, и больная была доставлена в инфекционную больницу г. Краснодара в сопорозном состоянии. Инсуффляция кислорода продолжалась от 16 л/сут до 3 л/сут вплоть до 27 декабря. Больная не вставала и не ела. Был назначен дексаметазон в дозе 28–32 мг/сут в/в, который вводился вплоть до выписки из стационара (29 декабря 2020 г.). Глубокий вдох по-прежнему сделать не могла, равно как и передвигаться. Постепенно восстановился аппетит.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования: общий анализ крови (ОАК) от 08.12.2020: лимфопения – 20,6% (референсный интервал – 25,0–40,0), эозинопения – 0,0% (референсный интервал – 2,0–5,0). Биохимический анализ крови (БАК) от 08.12.2020: АСТ – 68 Ед/л (референсный интервал – 5–40), АЛТ – 61 Ед/л (референсный интервал – 5–40), ЛДГ – 725 Ед/л (референсный интервал – 207–414), глюкоза – 8,5 ммоль/л (референсный интервал – 3,9–6,5), ферритин – 580,7 мкг/л (референсный интервал – 20,0–250,0), СРБ – 118,4 мг/л (референсный интервал – 0,0–5,0). Тиреотропный гормон (ТТГ) от 23.12.2020 – 0,38 МЕ/мл. Коагулограмма от 08.12.2020: АЧТВ 42 с (референсный интервал – 25–35), фибриноген – 6,5 г/л (референсный интервал – 2,0–4,0). Общий анализ мочи (ОАМ) от 09.12.2020: слизь +++; бактерии +, эпителий почечный – 7, 8, 9 в поле зрения, эритроциты неизмененные – 11, 12, 13 в поле зрения, лейкоциты – 10, 14, 15 в поле зрения, белок – 0,760 г/л (референсный интервал – 0,000–0,120), грибки ++. РНК COVID-19 – nCoV от 09.12.2020 – положительный. Проведена повторная КТ органов грудной клетки 10.12.2020: поражение легких – 63%.

Пациентке был выставлен клинический диагноз: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелое течение. Осложнение: J12.8. Двусторонняя полисегментарная пневмония, нетяжелое течение. ДН 2-й ст. Сопутствующий диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких. Хроническая дисплазия сердца с нарушением ритма (анамнестически). Хронический вирусный гепатит С (анамнестически). Стероидный сахарный диабет. Инфекция мочевыводящих путей, обусловленная *Enterococcus faecalis*.

Было проведено следующее лечение: левофлоксацин 1,0 г/сут парентерально (в/в введение) с 08.12.2020 в течение 17 дней, затем перорально 1,0 г/сут с 22.12.2020 в течение 2 дней; клиндамицин 900 мг/сут парентерально (в/в капельное введение) с 24.12.2020 в течение 7 дней; фавипиравир 3200 мг/сут перорально с 08.12.2020; затем 1200 мг/сут с 09.12.2020 в течение 8 дней; барицитиниб 4 мг/сут с 10.12.2020 в течение 3 дней; глюкокортикостероид (ГКС) дексаметазон 20 мг/сут парентерально (08.12 – 09.12.2020); 32 мг/сут (10.12 – 17.12.2020); 28 мг/сут (18.12 – 19.12.2020); 24 мг/сут (19.12 – 20.12.2020); 16 мг/сут (21.12 – 22.12.2020); 12 мг/сут (23.12.2020); 8 мг/сут (24.12. – 29.12.2020);

актема 400 мг в/в капельно 12.12.2020; гепарин подкожно (п/к) 20 000 Ед/сут с переходом на ривароксабан 10 мг/сут с 29.12.2020; парацетамол 1% 100,0 мл в/в капельно при гипертермии; омега-3 перорально 40 мг/сут; спиронолактон перорально 50 мг/сут; инфузия увлажненным кислородом вплоть до 27.12.2020; прон-позиция; дыхательная гимнастика.

На фоне лечения дексаметазоном развился стероидный диабет. Уровень глюкозы в крови повышался до 12 ммоль/л, в связи с чем была назначена инсулинотерапия: инсулин короткого действия 4 ЕД п/к 3 раза в день. Похудела на 12 кг, охват нижнего отдела голени приблизился к 16 см, в области лучезапястного сустава – к 13 см.

Больная все время госпитализации принимала комбинированный препарат калия аспаргинат/магния аспаргинат в дозе 948/840 мг/сут соответственно, комбинированный препарат альфакальцидол/кальция карбонат в дозе 0,25 мкг/200 мг/сут соответственно, флуконазол 150 мг/сут в первую неделю госпитализации 3 дня подряд и перед выпиской 3 дня подряд. Постоянно присутствовали сильная одышка при любой физической нагрузке, резкая общая и мышечная слабость. На фоне приема высоких доз ГКС перебои в сердце не беспокоили, могла спать в любом положении. По мере снижения дозы ГКС вновь стали беспокоить перебои в сердце, частота которых увеличивалась при движении, в положении на левом боку.

Выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) 15.12.2020: задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) – 10 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 11 мм; заключение: ЭхоКГ-признаки атеросклероза аорты, склеродегенеративных изменений аортального клапана (АК) и митрального клапана (МК). В динамике отмечались следующие эхокардиографические данные от 28.12.20: ЗСЛЖ – 11 мм, МЖП – 12 мм. Появилась гипертрофия миокарда, которой раньше не было. Проведена электрокардиография (ЭКГ) 12.12.2020, 16.12.2020, 17.12.2020, 21.12.2020, где были выявлены данные о синусовой брадиаритмии с единичными желудочковыми экстрасистолами, низкий R с V1-V4. Выполнена КТ органов грудной клетки 25.12.2020, где выявлена положительная динамика, поражение легких уменьшилось до 52% (КТ-3). В динамике РНК COVID-19 – nCoV от 27.12.2020 – отрицательный.

30.12.2020 по настоятельной просьбе больная была выписана из стационара с рекомендациями: избегать переохлаждений, контакта с больными острой респираторной инфекцией; выполнять дыхательную гимнастику 3 мес по Стрельниковой; контроль ОАК, БАК, ферритина, АЛТ, ОАМ, ЭКГ через 14 дней; КТ легких амбулаторно через 1 мес; ЭхоКГ, УЗИ сосудов нижних конечностей по месту жительства; ингаляции с пульмикортом 500 мкг + NaCl 0,9% 1,0 мл 2 раза в день 10–14 дней; антикоагулянты (ривароксабан 10 мг 1 табл. 1 раз в день или апиксабан 2,5 мг 1 табл. 2 раза в день вне приема пищи) 1 мес с последующим решением вопроса о дальнейшем применении после консультации терапевта по месту жительства; флуконазол 150 мг

1 капсула после еды однократно; клиндамицин 150 мг по 2 капсулы 3 раза в день во время еды по 04.01.2021; омепразол 20 мг по 1 капсуле 2 раза в день или нольпаза 40 мг перед сном длительно; зуботики согласно инструкции в течение 14 дней; вакцинация от пневмококковой инфекции не ранее чем через 3 мес на фоне полного выздоровления; наблюдение у терапевта по месту жительства; консультация пульмонолога амбулаторно (при КТ-3, КТ-4) с целью решения вопроса о назначении пероральных форм ГКС с антифибротической целью; наблюдение эндокринолога по месту жительства, самоконтроль глюкозы, соблюдение высокобелковой диеты; консультация кардиолога, уролога по месту жительства; наблюдение инфекциониста по месту жительства; ношение эластичных чулок.

В ночь с 01.01 на 02.01.2021 у пациентки развилось трепетание предсердий, которое утром переросло в фибрилляцию предсердий. Врач кардиологической бригады скорой медицинской помощи не смог купировать приступ введением кордарона. Пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение больницы скорой медицинской помощи с диагнозом: ишемическая болезнь сердца. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.

Данные лабораторных и инструментальных исследований при повторной госпитализации: общий анализ крови от 02.01.2021 – признаки анемии; биохимический анализ крови от 02.01.2021: Na – 139,2 ммоль/л, К – 4,0 ммоль/л, Cl – 102,8 ммоль/л, АСТ – 15 МЕ/л, АЛТ – 24 МЕ/л, глюкоза – 4,8 ммоль/л. ЭКГ при поступлении: мерцание предсердий с ЧЖС 160 в мин. Гипертрофия ЛЖ с начальной перегрузкой.

Вечером 02.01.2021 после второй инъекции амиодарона приступ фибрилляции предсердий был купирован, восстановлен синусовый ритм. В 24 ч больная дополнительно приняла 200 мг кордарона *per os*.

03.01.2021 утром пациентка приняла 200 мг амиодарона перорально и была выписана из стационара с рекомендациями: ривароксабан 20 мг по 1 табл. вечером; амиодарон 200 мг по 1 табл. в день длительно; при развитии пароксизма фибрилляции предсердий (на фоне нормального или повышенного АД) возможен прием пропранолола 150 мг 2 табл., при отсутствии эффекта через час – еще 1 табл., через час еще 1 табл.

03.01.2021 вечером, находясь дома, больная приняла 200 мг амиодарона по рекомендации кардиолога. В ночь с 03.01.2021 на 04.01.2021 развились чередование брадикардии и тахикардии (ЧСС – 48–150 в мин), массовые экстрасистолы, симпатоадреналовые кризы, падение АД. Сатурация снизилась до 85%.

04.01.2021 утром после бессонной ночи больная самостоятельно приняла 5 мг преднизолона, после чего наступило некоторое улучшение самочувствия. АД стабилизировалось на уровне 100–110/60–70 мм рт.ст., ЧСС – 60–110 в мин. Сатурация – 90%. Пациентка продолжала принимать калия аспаргинат/магния аспаргинат по 6–8 табл. в день, магния оротат по 3 табл. в сут, преднизолон в 7.00 – 5 мг, в

14.00 – 2,5 мг, в 20.00 – 2,5 мг, а также пробиотики, ацетилцистеин, пульмикорт ингаляционно. Кроме того, пациентке вводили в/в калия аспаргинат/магния аспаргинат 20 мл 3–5 раз в нед.

Одышка при малейшей нагрузке, резкая общая и мышечная слабость, невозможность сделать глубокий вдох, перебои в сердце сохранялись. Постоянно беспокоил неоформленный стул 2–4 раза в сут. Прием преднизолона продолжался до 7 марта с постепенным снижением дозы до 1,25 мг 1 раз в 2 нед. Из-за появления носовых кровотечений был отменен прием ривароксабана. Перебои в сердце продолжали беспокоить. Из-за учащения перебоев на фоне приема препаратов кальция, витамина D, ацетилцистеина, клиндамицина был отменен прием этих препаратов. Также был прекращен прием амиодарона. Постоянно беспокоили боли в костях и мышцах. Исчезли синяки на животе после инъекций гепарина, проявились багрово-синие с атрофией подлежащей клетчатки стрии.

29.01.2021 были проведены лабораторные исследования в динамике. Нормальные значения имели маркеры остеопороза, кортизол, адренокортикотропный гормон (АКТГ), альдостерон, ренин, витамин D. Показатели электролитов сыворотки: калий – 3,96 ммоль/л, магний – 0,75 ммоль/л. HbA1c – 4,5%. Коагулограмма в норме. В ОАК сохраняется лейкоцитоз, моноцитоз, лимфоцитоз, нейтропения.

С 01.02 по 15.02.2021 находилась на реабилитационном амбулаторном лечении с диагнозом: последствия после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией. Дыхательная недостаточность 0 ст. Нарушение толерантности к физической нагрузке. Астенический синдром. ШРМ 3.

Проведены инструментальные исследования в динамике. ЭКГ от 01.02.2021: умеренное отклонение электрической оси сердца влево; синусовый ритм с ЧСС 82 в мин; единичная желудочковая экстрасистола. ЭхоКГ от 03.02.2021: признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), диастолической дисфункции ЛЖ, дилатации левого предсердия (ЛП), атеросклероза аорты, кальциноза МК, АК. ПМК – 2 мм, в ЛЖ дополнительная хорда, ЗСЛЖ – 10 мм, МЖП – 12 мм. КТ органов грудной клетки от 16.02.2021: поражение легких 45%. 18.02.2021 проведено холтеровское мониторирование ЭКГ. Заключение: ритм синусовый, средняя ЧСС – 66 в мин, минимальная – 47 в мин, максимальная – 125 в мин. Регистрируются умеренно частые одиночные, парные, с эпизодами бигеминии, тригеминии, желудочковые экстрасистолы, преимущественно в дневное время. Диагностически значимых пауз и изменений сегмента ST-T не выявлено.

Пациентке было назначено в/в введение мильдония, но из-за повышения АД и учащения экстрасистолии прием был прекращен. Было продолжено введение калия аспаргината/магния аспаргината по 10,0 мл с физиологическим раствором по 5 раз в неделю вместе с пероральным приемом препаратов магния и калия. С 19.02.2021 суточная доза комбинированного препарата калия и магния была

увеличена в 2 раза. Продолжен прием магния ортата 1500 мг в день. Назначен прием омега-3 по 2 г в сут. Также пациентка постоянно принимала пробиотики, эубиотики.

Постепенно состояние сердца улучшалось, количество экстрасистол уменьшалось, смогла спать на правом боку. Сохранялись одышка, слабость в ногах, неустойчивый стул, боли в костях и мышцах.

27.02.2021 в ОАК сохранялись моноцитоз, лимфоцитоз, нейтропения. Результаты показателей сыворотки: калий – 4,35 ммоль/л, магний – 0,73 ммоль/л, Д-димер – норма, С-пептид и инсулин в норме.

27.03.2021 была введена вакцина Превенар-13.

Для лечения остеопороза с 01.05.2021 пациентке был назначен комбинированный препарат альфа-кальцидола и карбоната кальция 1 табл. в день, но 04.05.2021 он был отменен из-за учащения экстрасистол. В то же время был назначен глюкозамин сульфат/хондроитин сульфат по 2 табл. 3 раза в день. Так как экстрасистолы вновь участились, была вначале снижена доза, а потом препарат также был отменен. В мае больной были назначены тиоктовая кислота в дозе 600 мг/сут в/в капельно в течение 15 дней, магний серноокислый 25% 10 мл в/в струйное введение в течение 15 дней. На фоне лечения состояние больной улучшилось, уменьшились слабость в ногах и мышцах.

Проведены лабораторные исследования в динамике 15.05.2021. Получены следующие результаты: кальций – 2,35 ммоль/л (2,2–2,5), магний – 0,81 ммоль/л (0,77–1,03), гликированный гемоглобин – 5,5% (0–6), ТТГ – 1,38 мМЕ/л (0,27–4,2), остеокальцин – 20,06 нг/мл (15–46), Cross L – 0,178 нг/мл (0,556–1,008), кортизол – 151,4 нг/мл (62–194), АКТГ – 29,23 пг/мл (7,2–63,3), витамин D – 60,95 нг/мл (30–100), Д-димер – 1,33 мкг/мл (0–0,5), калий 4,34 ммоль/л. В ОАК сохраняются нейтропения, лимфоцитоз. К лечению был добавлен ривароксабан 2,5 мг в сут.

Таким образом, на 17.06.2021 у больной сохраняются жалобы на одышку, слабость в мышцах нижних конечностей, перебои в сердце, неустойчивый стул. АД – вечером 130/85 мм рт.ст., утром – 110/70 мм рт.ст. Принимает 948 мг калия аспарагината, 840 мг магния аспарагината, 1,41 магния лактата, 15 мг пиридоксина гидрохлорида, 2,5 мг ривароксабана, 0,4 мг моксонидина перед сном; Омега-3 – 2 г в сут. Утром за 30 мин до завтрака принимает 600 мг тиоктовой кислоты, нередко принимает утром и энтерофурил. Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, обычной влажности, щитовидная железа не увеличена, уплотнена. Сог-ритм правильный, единичные экстрасистолы. АД – 120/80 мм рт.ст. В легких дыхание ослабленное, масса сухих хрипов. Печень у края реберной дуги безболезненна.

21.06.2021 в динамике было проведено УЗИ сердца, где были выявлены следующие данные: МЖП – 9 мм, ЗСЛЖ – 9 мм; в полости левого желудочка дополнительные эхосигналы от хорд. Заключение: эхопризнаки умеренной дилатации полости ЛП, умеренный кальциноз АК, МК в сочетании с мик-

соматозом створок МК. КТ легких 23.06.21: общее поражение до 30%.

Диагноз: постковидный синдром, затяжная реконвалесценция. Перенесенный медикаментозный гиперкортицизм, миокардит. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Аритмогенная дисплазия сердца с пароксизмами трепетания предсердий. Аутоиммунный полигландулярный синдром: АИТ, аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунный атрофический гастрит типа А. Дисбактериоз.

01.06. и 15.06.2021 пациентка привилась вакциной ЭпиВакКорона. Перенесла хорошо.

Результаты и их обсуждение. При внезапной отмене ГКС, особенно в случае предшествующего применения высоких доз, возникает синдром «отмены» ГКС (не обусловленный гипокортицизмом): снижение аппетита, тошнота, заторможенность, генерализованные мышечно-скелетные боли, астения, а также возможно возникновение и острой надпочечниковой недостаточности (снижение артериального давления, аритмия, потливость, слабость, олигоанурия, рвота, боли в животе, понос, галлюцинации, обморок, кома). При тяжелом течении синдрома и влиянии стресса может развиваться и аддисонический криз [3]. Он проявляется рвотой, коллапсом, судорожными припадками. Если вовремя не вернуться к применению глюкокортикоидов, появляется риск гибели больного от сердечно-сосудистой недостаточности, тяжелых нарушений ритма вплоть до политопной экстрасистолии, трепетания и фибрилляции предсердий. Резкая отмена ГКС у нашей пациентки (после введенных накануне 8 мг дексазона внутримышечно и вводимых ранее в течение 3 нед больших доз этого препарата – от 32 мг внутривенно) уже на 3–4-е сут привела к развитию синдрома отмены, симпатоадреналового, аддисонического криза, к трепетанию и фибрилляции предсердий. Как правило, это бывает обусловлено и тяжелой гипокалиемией, гипомагниемией. Все состояния развиваются на 3–4-е сут после последней инъекции ГКС с 24 до 4–5 ч утра, когда указанные нарушения усугубляются низким уровнем кортизола в это время. Необходимо было срочно вернуться к приему ГКС и, как минимум, удвоению доз калия и магния, даже если пациент соблюдал правила приема этих препаратов во время приема ГКС.

В развитии гипокалиемии и гипомагниемии у больных с COVID-19 играет роль и прием больших доз ГКС, и длительный прием комбинаций ГКС и антибиотиков [4], и совместный прием ГКС и верошпирона [5, 6] (последний ограничивает подъем калия в крови, усиливается экскреция калия с мочой), и развивающийся дисбактериоз (потеря электролитов на фоне диареи), прием омепразола [7]. Таких больных обязательно должен осматривать эндокринолог наравне с инфекционистом, пульмонологом и кардиологом перед выпиской из стационара. Необходимо расписывать схему перевода ГКС с парентерального метода введения на пероральный и схему постепенного снижения дозы. Применение глюкокортикоидной терапии требует назначения тщательно взвешенной суточной дозы, которая при-

водила бы к достижению клинического эффекта с минимальным риском развития осложнений. Также необходимо помнить о возможном назначении недостаточной терапевтической дозы, что обостряет течение основного заболевания [8].

Необходимо учитывать и наличие у нашей пациентки синдрома дисплазии сердца, которая сопровождается тяжелой гипомагниемией, о чем свидетельствовал постоянно низкий уровень этого электролита – менее 0,85 ммоль/л [6]. К тому же нарушение всасывания калия и магния у больной с атрофическим аутоиммунным гастритом еще более усугубляло аритмию сердца. Уровень калия в сыворотке крови по последним данным должен быть выше 4 ммоль/л [5, 6, 9]. У нашей же пациентки в критических состояниях калий был 4,0–3,9 ммоль/л, что требовало дополнительного в/в введения препаратов калия и магния (несмотря на постоянный пероральный прием этих препаратов!).

Суммируя все вышеизложенные данные, необходимо сказать, что у лиц пожилого и старческого возраста причиной нарушения ритма могут быть как атеросклероз, перенесенный миокардит, так и дисплазия сердца. Именно у этих пациентов любые препараты (в том числе и статины), в побочных явлениях которых присутствует тахикардия, усугубляют аритмогенную дисплазию, вызывая трепетание или фибрилляцию предсердий. Поэтому при введении больших доз ГКС в/в введение препаратов калия и магния, с нашей точки зрения, должно проводиться обязательно.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland / J. Perez-Saez [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P.69–70.
2. SARS-CoV-2 receptor Angiotensin I-Converting Enzyme type 2 (ACE 2) is expressed in human pancreatic β -cells and in the human pancreas microvasculature / D. Fignani, G. Licata, N. Brusco [et al.] // *BioRxiv*. – 2020. – URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.23.208041v2>
3. *Марини, Д.Д.* Медицина критических состояний: пер. с англ. / Д.Д. Марини, А.П. Уиллер. – Москва: Издательство «Медицина», 2002. – 992 с.
4. *Ben Salem, C.* Drug-induced hypokalaemia / C. Ben Salem, H. Hmouda, K. Bouraoui // *Curr. Drug. Saf.* – 2009. – № 4 (1). – P.55–61.
5. *Остроумова, О.Д.* Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть вторая. Лекарственно-индуцированная гипомагниемия / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова // *Российский медицинский журнал*. – 2020. – № 12. – С.36–48.

6. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. Мнение экспертов / Е.Е. Аверин, А.Э. Никитин, А.О. Поздняк [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60 (2). – С.155–164.
7. *Ramírez, E.* Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals / E. Ramírez, T. Rossignol, A.J. Campos // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 1, № 69. – P.97–110.
8. *Иванова, Л.А.* Развитие синдрома поликистозных яичников у пациентки с классическим синдромом врожденной дисфункции коры надпочечников / Л.А. Иванова, И.В. Король, Ю.С. Коваленко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 24 (6). – С.177–183.
9. NHS. Oxford University Hospitals. Guidelines for the Management of Hypomagnesaemia in Adult Clinical Haematology Patients. – 2020. – URL: <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/oxford/clinical-care/H-95-guidelines-for-management-of-hypomagnesaemia-in-adult-clinical-haematology>
4. Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-induced hypokalaemia. *Curr Drug Saf.* 2009; 4 (1): 55–61.
5. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Klepikova MV. Lekarstvenno-inducirovannyj deficit elektrolitov; Chast' vtoraya: Lekarstvenno-inducirovannaya gipomagnemiya [Drug-induced electrolyte deficiency; Part two: Drug-induced hypomagnesemia]. *Rossijskij medicinskij zhurnal [Russian medical journal].* 2020; 12: 36-48.
6. Aверин EE, Nikitin AE, Pozdnyak AO, et al. Prakticheskie aspekty diagnostiki i korrekcii kalij – i magnijdeficitnyh sostoyanij; Mnenie ekspertov [Practical aspects of the diagnosis and correction of potassium-magnesium deficiency states; Expert opinion]. *Kardiologiya [Cardiology].* 2020; 60 (2): 155–164.
7. Ramírez E, Rossignol T, Campos AJ. Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69 (1): 97–110.
8. Ivanova LA, Korol IV, Kovalenko YuS, et al. Razvitiye sindroma polikistoznykh yaichnikov u patsiyentki s klassicheskim sindromom vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov [Development of polycystic ovary syndrome in patient with a classic variant of congenital adrenal dysfunction]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin].* 2018; 7 (1): 1038-1042.
9. NHS. Oxford University Hospitals. Guidelines for the Management of Hypomagnesaemia in Adult Clinical Haematology Patients. 2020; <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/oxford/clinical-care/H-95-guidelines-for-management-of-hypomagnesaemia-in-adult-clinical-haematology>

REFERENCES

1. Perez- Saez J, et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020; 21 (4): 69-70.
2. Fignani D, Licata G, Brusco N, et al. SARS-CoV-2 receptor Angiotensin I-Converting Enzyme type 2 (ACE 2) is expressed in human pancreatic β -cells and in the human pancreas microvasculature. *bioRxiv.* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.23.208041>
3. Marini DD, Uiller AP. *Medicina kriticheskikh sostoyanij [Medicine of critical states].* Izdatel'stvo: Meditsina [Publisher: Medicine]. 2000; 992 p.

**К 60-ЛЕТИЮ АНДРЕЯ ЮРЬЕВИЧА АНИСИМОВА,
доктора медицинских наук, профессора,
члена-корреспондента РАЕН,
члена редакционного совета журнала
«Вестник современной клинической медицины»**



Андрей Юрьевич Анисимов родился 23 августа 1961 года в г. Казани Татарской АССР, в семье врачей. После окончания средней школы с золотой медалью в 1978 г. он поступил на лечебный факультет Казанского государственного медицинского института им. С.В. Курашова. Получив диплом врача, в 1984 г. прошел интернатуру по хирургии на базе клинической больницы № 15 г. Казани и начал свой трудовой путь в качестве врача-хирурга отделения хирургии этой же больницы. В 1989–1991 гг. А.Ю. Анисимов продолжил повышать свою квалификацию в аспирантуре на кафедре хирургии (зав. кафедрой – профессор В.А. Кузнецов) Казанского государственного института дополнительного усовершенствования врачей им. В.И. Ленина (специальность «хирургия»). По окончании аспирантуры в 1991 г. защитил кандидатскую диссертацию «Перитонеостомия в лечении разлитого гнойного перитонита». В 1991–1998 гг. прошел стажировку в должности ассистента кафедры хирургии № 1 (зав. кафедрой – профессор И.А. Салихов) Казанского

государственного медицинского института и работал врачом-хирургом отделения неотложной хирургии Больницы скорой медицинской помощи г. Казани. Одновременно по совместительству работал ассистентом кафедры общей хирургии (с 1997 г. – кафедра эндоскопии, эндоскопической и общей хирургии) Казанского ГИДУВа (с 1995 г. – Казанская государственная медицинская академия). В 1993 г. одновременно был избран старшим научным сотрудником Республиканского центра медицины катастроф Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Андрей Юрьевич Анисимов является одним из ведущих специалистов в Республике Татарстан в области организации и управления хирургической помощью, неотложной хирургии и хирургии экстремальных состояний. Вся его трудовая деятельность связана с этим разделом медицины сначала в качестве врача-хирурга, а затем в качестве организатора здравоохранения и, наконец, в качестве преподавателя высшей медицинской школы. В 1996 г. им была предложена концепция территориальной системы организации экстренной хирургической помощи пострадавшим при возникновении и ликвидации медико-санитарных последствий ЧС. В своей докторской диссертации «Хирургическая тактика при травмах живота в чрезвычайных ситуациях мирного времени» А.Ю. Анисимов один из первых в Российской Федерации обосновал целесообразность выделения на современном этапе развития клинической медицины ее самостоятельного раздела – хирургии медицины катастроф. Разработанные им новые тактические принципы, оригинальные организационно-управленческие подходы и современные методы оперативных вмешательств при лечении пострадавших с сочетанными механическими повреждениями живота нашли практическую реализацию в деятельности Медицинского отряда быстрого реагирования Республиканского центра медицины катастроф Министерства здравоохранения Республики Татарстан во время командировок в ст. Слепцовскую в 1999–2001 гг.

С 2009 г. А.Ю. Анисимов – главный внештатный специалист-эксперт-хирург Министерства здравоохранения Республики Татарстан. В рейтинге регионов Российской Федерации по состоянию хирургической службы Республика Татарстан занимает 27-е место из 85. Немаловажная роль в достижении этого рубежа,

прежде всего в аспекте комплексного сбалансированного подхода к устранению или уменьшению предотвратимых причин смерти от экстренных хирургических заболеваний и сочетанных травм, принадлежит А.Ю. Анисимову, возглавляющему последние одиннадцать лет хирургическую службу Республики Татарстан.

Значительное внимание А.Ю. Анисимов уделяет улучшению медицинского обеспечения пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях. Еще в 1996 г. совместно с профессором Ш.С. Каратаем им была предложена и внедрена в практику Республиканской службы медицины катастроф интегрированная система экстренной медицинской помощи пострадавшим при ДТП. В ее основу была положена организация взаимодействия сил и средств службы медицины катастроф, включающих в себя трассовые пункты экстренной медицинской помощи, информационно-управляющую систему, мобильные лечебно-диагностические комплексы на базе вертолета Ми-17 МВ и автомобилей КамАЗ и лечебно-профилактические учреждения здравоохранения, расположенные в непосредственной близости от автодорог.

Научно-практическое сопровождение этой проблемы в 2001 г. было реализовано в руководстве «Хирургия медицины катастроф». В нем А.Ю. Анисимов совместно с профессорами Ш.С. Каратаем и К.Ш. Зыятдиновым на основании собственного опыта научно-исследовательской, клинической и преподавательской деятельности представил современную концепцию экстремальной хирургии, обосновал принципы и достижения клинической медицины в лечении массовой механической и термической травмы.

А.Ю. Анисимов прошел зарубежные стажировки по организации хирургической работы в Buffalo General Hospital (г. Баффало, США); по современным методам управления хирургической службой в Deutsches Herzzentrum Berlin (г. Берлин, Германия); по современным технологиям лечения и профилактики в клиниках государства Израиль (г. Тель-Авив, г. Иерусалим, г. Хайфа); по управлению в сфере здравоохранения (г. Кельн, г. Дюссельдорф, г. Бонн, Германия). По результатам этих стажировок А.Ю. Анисимов активно внедряет в повседневную практическую деятельность республиканских медицинских организаций хирургического профиля современные управленческие подходы, в частности, при оказании хирургической помощи пострадавшим с сочетанными травмами. С 2004 по 2009 г. А.Ю. Анисимов в качестве заместителя главного врача по хирургии принимал непосредственное участие в организации и становлении хирургической службы в ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», с 2009 по 2013 г. – в МУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи № 1» г. Казани, а с 2013 по 2015 г. – в ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» (Центр экстренной медицины) г. Казани – ведущих лечебно-профилактических учреждениях столицы Татарстана, оказывающих в круглосуточном режиме высокотехнологичную экстренную хирургическую помощь. При этом приоритетное внимание в своей деятельности А.Ю. Анисимов уделяет повышению эффективности специализированных видов неотложной хирургической помощи, направленных на снижение смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний, повреждений центральной нервной системы, острых хирургических заболеваний и травм челюстно-лицевой области и органов брюшной полости, последствий производственного, дорожно-транспортного и бытового травматизма.

С 2019 по 2021 г. А.Ю. Анисимов был главным внештатным специалистом-экспертом-трансплантологом Министерства здравоохранения Республики Татарстан. В этом аспекте большое внимание он уделял вопросам развития республиканской трансплантологической программы. Если в 2018 г. в Татарстане было выполнено всего 32 трансплантации органов, или 8,2 на 1 млн населения, то в 2020 г. – 64, или 16,4 на 1 млн населения. Донорская активность увеличилась с 5,7 в 2018 г. до 7,2 в 2020 г.

В 2013 г. А.Ю. Анисимов входил в состав команды специалистов, осуществлявших медицинское обеспечение XXVII Всемирной летней универсиады, а в 2015 – XI Чемпионата мира по водным видам спорта в Казани. При этом он принимал активное участие в организации и оказании специализированной медицинской помощи на госпитальном этапе медицинской эвакуации в период подготовки и проведения этих международных массовых спортивных мероприятий.

С 2015 по 2020 г. А.Ю. Анисимов руководил кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, готовя специалистов в системе дополнительного профессионального образования по трем направлениям: скорая медицинская помощь, медицина катастроф и мобилизационная подготовка здравоохранения.

С 2011 по 2015 г. А.Ю. Анисимов лично с сотрудниками руководимой им кафедры принимал активное участие в организации медицинского обеспечения пострадавших при крупных техногенных катастрофах на территории Республики Татарстан, в том числе при крушении теплохода «Булгария» в Куйбышевском водохранилище (2011); при авиационной катастрофе самолета Boeing 737 в Международном аэропорту Казани (2013); при пожаре в Казанском торговом центре «Адмирал» (2015).

По непосредственной инициативе А.Ю. Анисимова и его активном участии в этот период в Казани были проведены Всероссийская научно-практическая конференция «Готовность Всероссийской службы медицины катастроф к реагированию и действиям при чрезвычайных ситуациях – важный фактор повышения качества и доступности медицинской помощи пострадавшим при авариях, катастрофах и стихийных бедствиях» с выездным заседанием профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации «Медицина катастроф» (2016); Всероссийская конференция «Оказание скорой и неотложной медицинской помощи на современном этапе. Достижения и перспективы» с выездным заседанием Пленума правления Межрегиональной общественной организации «Общество врачей неотложной медицины» (2017); научно-

практическая конференция с международным участием «Экстренная консультативная скорая медицинская помощь – актуальные вызовы современности и пути их эффективного преодоления» с расширенным заседанием Президиума профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации «Скорая медицинская помощь» (2018).

С 2020 г. А.Ю. Анисимов руководит кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, основным приоритетом которой является подготовка специалистов в области оказания различных видов неотложной медицинской помощи на до- и госпитальном этапах медицинской эвакуации, а также обучение населения навыкам оказания первой медицинской помощи с использованием современного симуляционного оборудования и медицинских тренажеров. При непосредственной поддержке руководства университета на кафедре с помощью современных симуляционных технологий созданы условия для развития у обучающихся широкого спектра компетенций и практических навыков, прежде всего, в области медицины неотложных состояний, без риска нанесения в процессе обучения вреда пациенту. В частности, в 2020 г. на международной образовательной онлайн-площадке COURSERA сотрудниками кафедры был запущен курс «Stayin' Alive! First aid in Emergency», посвященный основам оказания первой помощи пострадавшим при различных неотложных состояниях. На базе кафедры работает студенческий научный кружок трансплантологии, органного донорства и экспериментальной хирургии. На клинической базе кафедры в МСЧ К(П)ФУ А.Ю. Анисимов курирует отделение хирургии, в котором проводит клинические обходы и клинико-анатомические конференции с разбором сложных для диагностики и лечения случаев; консилиумы по разбору лечебно-диагностической тактики у наиболее проблемных пациентов; образовательные семинары для врачей хирургического профиля.

А.Ю. Анисимов – хирург высшей квалификационной категории, в совершенстве владеющий всем объемом оперативных вмешательств при острых хирургических заболеваниях и травмах органов грудной и брюшной полостей, а также ультрасложными высокотехнологичными хирургическими вмешательствами при диффузных и очаговых заболеваниях печени и поджелудочной железы, в том числе различными видами сосудистых портокавальных анастомозов, анатомических резекций печени и поджелудочной железы.

Помимо лечебной и учебной работы А.Ю. Анисимов активно занимается научной деятельностью. Является автором 292 печатных работ. Постоянный участник научно-практических конференций как международного, российского, так и республиканского уровня. Профессор А.Ю. Анисимов создал собственную научную школу: под его руководством защищены 10 кандидатских диссертаций, которые обусловлены потребностями практического здравоохранения и содержат решение актуальных научных задач совершенствования организации и оказания неотложной хирургической помощи и хирургической гепатологии. А.Ю. Анисимов – чрезвычайно востребованный специалист. С 1992 по 2002 г. был секретарем Научного практического медицинского общества хирургов Республики Татарстан. С 1998 г. является членом Международной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов России и стран СНГ», с 2018 г. – членом Правления Российского общества хирургов. А.Ю. Анисимов – член двух специализированных диссертационных советов по специальности 14.01.17 «хирургия».

С 2010 г. – действительный член Ассоциации специалистов общественного здоровья Республики Татарстан, с 2012 г. – действительный член Российского общества хирургов, с 2015 г. – действительный член Ассоциации медицинских работников Республики Татарстан, с 2017 г. – действительный член Российского общества врачей скорой помощи, с 2018 г. – член-корр. РАЕН. В настоящее время – член аттестационной комиссии Министерства здравоохранения Республики Татарстан по специальностям «хирургия» и «скорая медицинская помощь», член профильных комиссий Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальностям «хирургия», «трансплантология» и «скорая медицинская помощь».

Профессиональные успехи А.Ю. Анисимова многократно отмечены государством. За многолетний добросовестный труд и большой вклад в дело развития здравоохранения Республики Татарстан и Российской Федерации в 2005 г. награжден медалью «В память 1000-летия Казани», в 2011 г. присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Татарстан», в 2012 г. – знаком отличия «За труд и доблесть на благо Казани», в 2016 г. – медалью МЧС России «XXV лет МЧС России», в 2017 г. присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Редакционная коллегия журнала, коллеги и сотрудники поздравляют Андрея Юрьевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, долгого и успешного служения Родине!

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 14, выпуск 4, 2021

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Верстка *М.К. Кузиевой*
Корректор *Н.А. Петрова*

Формат 60×84¹/₈. Подписано в печать 25.08.2021. Усл.печ.л. 11,16. Тираж 3000 экз. Заказ 21-60

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медицина» ГАУ РМБИЦ,
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 14, issue 4, 2021

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova*.
Page make-up – *M.K. Kuzieva*. Proofreader – *N.A. Petrova*

Format 60×84¹/₈. Signed for publication 25.08.2021. Conventional printer's sheet 11,16.
Circulation – 3000 copies. Order 21-60

Free price

Original make-up page is made by the publishing house «Medicina» of SAI RMLIC.
420059 Kazan, Khady Taktash str., 125

«ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПОДПИСКА НА 2022 ГОД

Вестник современной
клинической медицины

форма № ПД-4

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»

(наименование получателя платежа)

1 6 5 2 6 5 5 4 6

(ИНН 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 отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк»

БИК

0 4 9 2 0 5 6 0 3

(наименование банка получателя платежа)

3 0 1 0 1 8 1 0 6 0 0 0 0 0 0 0 6 0 3

Номер кор/сч. банка получателя платежа:

подписка на журнал «Вестник современной
клинической медицины» (2022 г.)

(наименование платежа)

Ф.И.О. плательщика

Адрес плательщика

(номер лицевого счета (код
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

БЛАНК ЗАКАЗА

Я подписываюсь на 6 номеров журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2022 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО _____

2. Место работы, адрес, телефон _____

3. Должность _____

4. Специальность _____

5. Дата рождения _____

Адрес доставки:

1. Индекс _____

2. Район, регион, область _____

3. Город _____

4. Улица _____

5. Дом _____ корпус _____

квартира/офис _____

6. Телефон _____

Вестник современной
клинической медицины

ООО «ММЦ «Современная клиническая медицина»

(наименование получателя платежа)

1 6 5 2 6 5 5 4 6

(ИНН 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 отделении «Банк Татарстан» № 8610 ПАО «Сбербанк»

БИК

0 4 9 2 0 5 6 0 3

(наименование банка получателя платежа)

3 0 1 0 1 8 1 0 6 0 0 0 0 0 0 0 6 0 3

Номер кор/сч. банка получателя платежа:

подписка на журнал «Вестник современной
клинической медицины» (2022 г.)

(наименование платежа)

Ф.И.О. плательщика

Адрес плательщика

(номер лицевого счета (код
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