

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

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

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY  
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 15, выпуск 2 2022



Глубокоуважаемый (-ая) коллега!  
Рецензируемый журнал "**Вестник Современной Клинической Медицины**" издается с 2008 г.  
на русском и английском языках.

Показатель журнала в рейтинге SCIENCE INDEX за 2019 год – 2,039 !

Место журнала в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» – 28 !

Журнал включен в Перечень ВАК с 2012 года. [http://perechen.vak2.ed.gov.ru/edition\\_view/1068](http://perechen.vak2.ed.gov.ru/edition_view/1068)  
Журнал включен в SCOPUS с апреля 2021 года. <https://www.elsevierscience.ru/products/scopus/>  
[Список российских журналов, индексируемых в Scopus \(скачать в формате xls, обновлён - июнь 2021 г.\)](#)

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ):

**Импакт-фактор РИНЦ (двухлетний) = 0,679** (по состоянию на 01.07. 2021 г.)

**Импакт-фактор РИНЦ (пятилетний) = 0,540** (по состоянию на 01.07. 2021 г.)

[http://elibrary.ru/title\\_profile.asp?id=27925](http://elibrary.ru/title_profile.asp?id=27925)

В журнале «**Вестник Современной Клинической Медицины**» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера по научному направлению:

**14.00.00 Медицинские науки:**

При тщательном соблюдении всех Правил для авторов – срок публикации 2 месяца.

**ВАЖНО!** – Предоставляйте статьи, оформленные согласно **ПРАВИЛАМ ДЛЯ АВТОРОВ:**

<http://vskmjournal.org/ru/pravila.html>

Редакция журнала проводит рецензирование статей.

**ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ** журнала – <http://www.vskmjournal.org>

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство – ПИ № ФС77-53842.

Журнал зарегистрирован в Centre International de l'ISSN: ISSN – 2071-0240 (Print);

ISSN – 2079-553X (On line)

Журнал представлен в международных базах данных: Ulrich's Periodical Directory (США), (Ulrich's, <http://ulrichsweb.com>), БД CABI. (Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases (Online) CAB Abstracts (Commonwealth Agricultural Bureaux) Global Health), SCOPUS.

Журнал подготовлен для регистрации в Web of Science и PubMed.

Статьям присваивается DOI (*digital object identifier*) – цифровой идентификатор объекта.

DOI принят в англоязычной научной среде для обмена данными между учёными.

**DOI журнала (префикс): 10.20969/VSKM.**

Полные тексты статей журнала размещены на сайте:

<http://vskmjournal.org/ru/vypuski-zhurnala.html>

**Редакция благодарит постоянных авторов журнала «Вестник Современной Клинической Медицины» и приглашает авторов и рекламодателей к сотрудничеству!**

**Перечень одновременно направляемых в редакцию документов в электронном виде:**

1. Статья, оформленная в текстовом редакторе Word строго по всем Правилам Журнала «**Вестник Современной Клинической Медицины**».

Все остальные документы, оформленные в соответствии с правилами журнала, могут быть представлены в виде сканированных копий или фото.

2. Направление от учреждения, в котором выполнена работа и/или

3. Сопроводительное письмо.

4. Экспертное заключение (при необходимости).

5. Квитанция об оплате.

6. Копию документа, подтверждающего статус очного аспиранта (при необходимости).

7. Справка о том, что статья проверена в системе Антиплагиат.

**Редколлегия журнала.**

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

**Импакт-фактор РИНЦ 2020 = 0,679**

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

**Журнал индексируется в SCOPUS**

#### УЧРЕДИТЕЛИ

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

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

**Языки русский и английский**

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

#### Адрес редакции:

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

#### Доступен на сайтах:

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

#### Отдел договоров и рекламы

##### Руководитель

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

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

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

#### Международный отдел

##### Отдел переводов (английский, немецкий)

**Хайруллина Алина Ильдаровна,**  
тел. +44-7867-771-796,  
e-mail: alina.khayrullina@gmail.com

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

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

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

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

**VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY**  
**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**  
**Том 15, выпуск 2 2022**

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

##### Главный редактор

**Амиров Наиль Багауевич,** докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru);  
ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664;  
Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 16**

##### Заместители главного редактора

**Визель Александр Андреевич,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru);  
ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 25**  
**Галявич Альберт Сарварович,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог ПФО (Казань, **Россия**), e-mail: [agalayvich@mail.ru](mailto:agalayvich@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324;  
**H-index (RSCI) = 43; H-index (SCOPUS) = 14**

**Зиганшин Айрат Усманович,** докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (Казань, **Россия**), e-mail: [auziganshin@gmail.com](mailto:auziganshin@gmail.com);  
RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 22; H-index (SCOPUS) = 21**

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

##### Ответственный секретарь

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

##### Члены редколлегии

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

**Амиров Наиль Хабибуллович,** докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (Казань, **Россия**), e-mail: [amirovnl@yandex.ru](mailto:amirovnl@yandex.ru); RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

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

**Малеев Виктор Васильевич,** докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (Москва, **Россия**), e-mail: [maleev@pcr.ru](mailto:maleev@pcr.ru);  
ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684;  
**H-index (РИНЦ) = 34**

- Менделевич Владимир Давыдович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: [mend@tbit.ru](mailto:mend@tbit.ru); ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 35; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 9**
- Синопальников Александр Игоревич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: [aisyn@ya.ru](mailto:aisyn@ya.ru); RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 31**
- Созинов Алексей Станиславович**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, **Россия**), e-mail: [sozinov63@mail.ru](mailto:sozinov63@mail.ru); RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 13**
- Угрюмов Михаил Вениаминович**, докт. биол. наук, академик РАН, член отделения физиологических наук РАН (секция физиологии), директор ФГБУН «Центр исследования мозга» РАН, вице-президент Российского физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва, **Россия**), e-mail: [mugrumov@mail.ru](mailto:mugrumov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN PИНЦ: 4570-6612; **H-index (PИНЦ, RSCI) = 26**
- Фассахов Рустем Салахович**, докт. мед. наук, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, гл. внештатный специалист по аллергологии и иммунологии МЗ РТ и ПФО (Казань, **Россия**), e-mail: [farrus@mail.ru](mailto:farrus@mail.ru); SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index (RSCI) = 18**
- Хабриев Рамил Усманович**, докт. мед. наук, докт. фарм. наук, проф., академик РАН, директор ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» (Москва, **Россия**), e-mail: [institute@nrph.ru](mailto:institute@nrph.ru); ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index (RSCI) = 23**
- Хасанов Рустем Шамильевич**, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой онкологии, радиологии и палиативной медицины, заслуженный врач РФ и РТ, гл. внештатный специалист-онколог МЗ РТ и ПФО (Казань, **Россия**), e-mail: [kasma.rf@tatar.ru](mailto:kasma.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](mailto: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](mailto:brimkulov@list.ru); ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index (RSCI) = 12; H-index (SCOPUS) = 5**
- Жилберт Массард**, проф., торакальный хирург, Страсбургский университет (Страсбург, **Франция**), e-mail: [Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr](mailto:Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr); **H-index (SCOPUS) = 31**
- Карл-Дитер Хеллер**, проф., клиника им. Герцогини Элизабет, зав. ортопедическим отделением (Брауншвейг, **Германия**), e-mail: [KD.Heller@hen-bs.de](mailto:KD.Heller@hen-bs.de); **H-index (SCOPUS) = 16**
- Маджид Сади́г**, проф., Университет штата Вермонт (Берлингтон); Госпиталь Дэнбери (Берлингтон, штат Коннектикут, **США**), e-mail: [majid.sadigh@yale.edu](mailto:majid.sadigh@yale.edu); **H-index (SCOPUS) = 7**
- Мелих Эльчин**, проф., Университет Хачеттепе, отделение медицинского образования и информатики (Хачеттепе, **Турция**), e-mail: [melcin@hacettepe.edu.tr](mailto:melcin@hacettepe.edu.tr); ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013
- Назыров Феруз Гафурович**, докт. мед. наук, проф., директор Республиканского специализированного центра хирургии им. акад. В. Вахидова (Ташкент, **Узбекистан**), e-mail: [cs75@mail.ru](mailto:cs75@mail.ru); RSCI Author ID: 392426; **H-index (RSCI) = 13**
- Тилли Тансей**, проф. истории современной медицины, Лондонский университет королевы Марии (Лондон, **Великобритания**), e-mail: [t.tansey@gmul.ac.uk](mailto:t.tansey@gmul.ac.uk); ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index (SCOPUS) = 14**
- Франтишек 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](mailto:vyskocil@biomed.cas.cz); **H-index (SCOPUS) = 30**

#### Редакционный совет

- Абдулганиева Диана Ильдаровна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный врач РТ, гл. специалист-терапевт МЗ РТ (Казань, **Россия**), e-mail: [diana.abdulganieva@kazangmu.ru](mailto:diana.abdulganieva@kazangmu.ru); ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index (RSCI) = 17; H-index (SCOPUS) = 3**
- Анисимов Андрей Юрьевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, гл. внештатный специалист-хирург МЗ РТ, чл.-корр. РАЕН, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: [aanisimovbsmp@yandex.ru](mailto:aanisimovbsmp@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index (RSCI) = 10**
- Анохин Владимир Алексеевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru); ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index (RSCI) = 14**
- Жестков Александр Викторович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (Самара, **Россия**), e-mail: [avzhestkov2015@yandex.ru](mailto:avzhestkov2015@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600; PИНЦ SPIN-код: 1058-2937; RSCI Author ID: 644525; Researcher ID: P-9961-2015; **H-index (RSCI) = 21**
- 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](mailto:zhilyayev@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index (RSCI) = 8**
- Загидуллин Шамиль Зарифович**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (Уфа, **Россия**), e-mail: [zshamil@inbox.ru](mailto:zshamil@inbox.ru); RSCI Author ID: 550432; **H-index (RSCI) = 14**
- Мамедов Мехман Нияз оглы**, докт. мед. наук, проф., руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НИИЦ ТПМ МЗ РФ (Москва, **Россия**), e-mail: [mmamedov@mail.ru](mailto:mmamedov@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index (RSCI) = 36; H-index (SCOPUS) = 5**
- Маянская Светлана Дмитриевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: [smayanskaya@mail.ru](mailto:smayanskaya@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index (RSCI) = 14**
- Миллер Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии ФПК и ППв ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ (Новосибирск, **Россия**), e-mail: [miller.olga@list.ru](mailto:miller.olga@list.ru); SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index (RSCI) = 9**
- Сафина Асия Ильдусовна**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, **Россия**), e-mail: [Safina\\_asia@mail.ru](mailto:Safina_asia@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index (RSCI) = 12**
- Сигитова Ольга Николаевна**, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-нефролог МЗ РТ, заслуженный врач РТ и РФ (Казань, **Россия**), e-mail: [osigit@rambler.ru](mailto:osigit@rambler.ru); RSCI Author ID: 527686; **H-index (RSCI) = 9**
- Соловьев Андрей Горгоньевич**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (Архангельск, **Россия**), заслуженный работник высшей школы РФ, e-mail: [ASoloviev1@yandex.ru](mailto:ASoloviev1@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; **H-index = 1; SPIN 2952-0619; H-index (RSCI) = 34; H-index (SCOPUS) = 4; E-library Author ID: 635504**

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

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

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

**Impact-factor RSCI 2020 = 0,679**

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

The journal is indexed in SCOPUS

#### CONSTITUTORS

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

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

**The languages: russian and english**

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

#### Editorial office and publishers address:

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

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

#### Available on the websites:

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

#### Marketing department

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

#### Computer support and web version:

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

#### International department

**Translation department  
(English, German)**  
**Alina Khayrullina**,  
тел. +44-7867-771-796,  
e-mail: alina.khayrullina@gmail.com

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

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

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

# THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 15, issue 2 2022

#### EDITORIAL BOARD

##### Editor-in-chief

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

##### Deputies Editor-in-chief

**Vizel Alexander A.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 25**

**Galyavich Albert S.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored Doctor of TR and RF, Head cardiologist of Privoljsky Federal District (Kazan, **Russia**), e-mail: [agalyavich@mail.ru](mailto:agalyavich@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 43; H-index (SCOPUS) = 14**

**Ziganshin Airat U.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: [auziganshin@gmail.com](mailto:auziganshin@gmail.com); RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 22; H-index (SCOPUS) = 21**

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

##### Responsible Secretary

**Daminova Maria A.**, C.Med.Sci., associate professor 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](mailto:daminova-maria@yandex.ru); RSCI Author ID: 782936; **H-index (RSCI) = 6**

##### Editorial Board Members

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

**Amirov Nail Kh.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (Kazan, **Russia**), e-mail: [amirovn@yandex.ru](mailto:amirovn@yandex.ru); RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

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

**Maleev Victor V.**, D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (Moscow, **Russia**), e-mail: [maleyev@pcr.ru](mailto:maleyev@pcr.ru); ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN ПИИЛ: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (ПИИЛ, RSCI) = 34**

**Mendelevich Vladimir D.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: [mend@tbit.ru](mailto:mend@tbit.ru); ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 35; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 9**

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

**Sozinov Alexey S.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, **Russia**), e-mail: [sozinov63@mail.ru](mailto:sozinov63@mail.ru); RSCI Author ID: 201281; **H-index** (RSCI) = **13**

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

**Fassakhov Rustem S.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of 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](mailto:farrus@mail.ru); SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **18**

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

**Khasanov Rustem Sh.**, D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (Kazan, **Russia**), e-mail: [ksma.rf@tatar.ru](mailto: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](mailto:adolfo.baloira.villar@sergas.es); **H-index** (SCOPUS) = **7**

**Brimkulov Nurlan N.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (Bishkek, **Kyrgyzstan**), e-mail: [brimkulov@list.ru](mailto:brimkulov@list.ru); ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

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

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

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

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

**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](mailto:cs75@mail.ru); RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **13**

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

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

#### Editorial Council

**Abdulganieva Diana I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, chief therapist specialist of the Ministry of Health of the RT (Kazan, **Russia**), e-mail: [diana.abdulganieva@kazangmu.ru](mailto:diana.abdulganieva@kazangmu.ru); ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **3**

**Anisimov Andrey Yu.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – Branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (Kazan, **Russia**), e-mail: [aanisimovbsmp@yandex.ru](mailto:aanisimovbsmp@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **10**

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

**Zhestkov Alexander V.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (Samara, **Russia**), e-mail: [Avzhestkov2015@yandex.ru](mailto: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) = **21**

**Zhilyayev Evgeniy V.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (Moscow, **Russia**), e-mail: [zhilyayev@yandex.ru](mailto: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](mailto:zshamil@inbox.ru); RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **14**

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

**Mayanskaya Svetlana D.**, D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (Kazan, **Russia**), e-mail: [smayanskaya@mail.ru](mailto:smayanskaya@mail.ru); ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **14**

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

**Safina Asiya I.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatry of KSMA – Branch of RMACPE (Kazan, **Russia**), e-mail: [Safina\\_asia@mail.ru](mailto:Safina_asia@mail.ru); ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **12**

**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](mailto:osigit@rambler.ru); RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **9**

**Soloviev Andrey G.**, D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of psychiatry and psychology of Northern State Medical University (Arkhangelsk, **Russia**), Honored worker of higher school, e-mail: [ASoloviev1@yandex.ru](mailto:ASoloviev1@yandex.ru); ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **34**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; E-library AuthorID: 635504

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

- Отдельные аспекты лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании и хронической обструктивной болезнью легких: в фокусе ингаляционные глюкокортикостероиды  
**Багешева Н.В.** (Россия, Омск),  
**Мордык А.В.** (Россия, Омск),  
**Моисеева М.В.** (Россия, Омск),  
**Нестерова К.И.** (Россия, Омск),  
**Небесная Е.Ю.** (Россия, Омск),  
**Ситникова С.В.** (Россия, Омск) ..... 7
- Состояние здоровья подростков, обучающихся в учреждениях начального профессионального образования  
**Ш.М. Балаева** (Азербайджан, Баку) ..... 15
- Комплаенс и симптоматика хронической обструктивной болезни легких у пациентов с алкогольной зависимостью  
**Иванова М.А.** (Россия, Смоленск),  
**Пунин А.А.** (Россия, Смоленск),  
**Ваулин С.В.** (Россия, Смоленск) ..... 22
- Анализ многолетней динамики общей заболеваемости жителей сельских районов, специализирующихся на плодовоовощеводстве и хлопководстве  
**Камилов О.А.** (Россия, Москва),  
**Камилова Р.Т.** (Узбекистан, Ташкент),  
**Наврзуев Э.Б.** (Узбекистан, Ташкент) ..... 28
- Качество жизни семей с детьми с расстройствами аутистического спектра в сравнении с качеством жизни семей с нейротипическими детьми: результаты опроса и интервью  
**Кузнецова И.Б.** (Великобритания, Бирмингем),  
**Мухарямова Л.М.** (Россия, Казань),  
**Савельева Ж.В.** (Россия, Казань),  
**Гарапшина Л.Р.** (Россия, Казань),  
**Кузнецов М.С.** (Россия, Казань) ..... 36
- Комплексная диагностика рака предстательной железы  
**Насруллаев М.Н.** (Россия, Казань),  
**Насруллаев М.М.** (Россия, Казань),  
**Хасанов М.З.** (Россия, Казань),  
**Насруллаев М.М.** (Россия, Казань),  
**Фассахова А.А.** (Россия, Санкт-Петербург) ..... 44
- Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий  
**Прокофьева Т.В.** (Россия, Астрахань),  
**Башкина О.А.** (Россия, Астрахань),  
**Полунина О.С.** (Россия, Астрахань),  
**Воронина Л.П.** (Россия, Астрахань),  
**Севостьянова И.В.** (Россия, Астрахань),  
**Полунина Е.А.** (Россия, Астрахань) ..... 49
- Применение органических соединений в терапевтической практике при нарушениях функции печени  
**Сорокина Т.В.** (Россия, Томск),  
**Давыдова В.В.** (Россия, Томск),  
**Колесник Н.Ю.** (Россия, Томск),  
**Болванцева А.И.** (Россия, Томск),  
**Самойлова Ю.Г.** (Россия, Томск),  
**Олейник О.А.** (Россия, Томск),  
**Толмачев И.В.** (Россия, Томск) ..... 60
- Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких больных туберкулезом легких с применением новых схем терапии  
**Яблонский П.К.** (Россия, Санкт-Петербург)  
**Старшинова А.А.** (Россия, Санкт-Петербург)  
**Назаренко М.М.** (Россия, Санкт-Петербург)  
**Беляева Е.Н.** (Россия, Санкт-Петербург)  
**Чужов А.Л.** (Россия, Санкт-Петербург)  
**Алексеев Д.Ю.** (Россия, Санкт-Петербург)  
**Паелова М.В.** (Россия, Санкт-Петербург) ..... 67
- Оценка родителями медицинской помощи их детям с бронхиальной астмой, имеющим коморбидную патологию  
**Улиценко И.А.** (Россия, Москва),

- Шулаев А.В.** (Россия, Казань),  
**Коновалов О.Е.** (Россия, Москва),  
**Пак В.И.** (Россия, Москва),  
**Яхьяева С.А.** (Россия, Москва) ..... 76
- Результаты применения комбинированной пробиотической терапии для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя  
**Холодов А.А.** (Россия, Кемерово),  
**Брюхачева Е.О.** (Россия, Кемерово),  
**Отдушкина Л.Ю.** (Россия, Кемерово),  
**Захарова Ю.В.** (Россия, Кемерово),  
**Примкулова М.В.** (Россия, Кемерово),  
**Пьянзова Т.В.** (Россия, Кемерово) ..... 81

### ОБЗОРЫ

- Ингибирование натрий-глюкозного транспортного белка 2: клинические и фармакологические эффекты при хронической сердечной недостаточности  
**Галаятдинов Г.С.** (Россия, Казань),  
**Жидяевский А.Г.** (Россия, Казань),  
**Нестерина М.К.** (Россия, Казань),  
**Миннегалимова К.Р.** (Россия, Казань) ..... 89
- Морфофункциональные аспекты старения, определяющие течение заболеваний органов дыхания в пожилом и старческом возрасте  
**Камашева Г.Р.** (Россия, Казань),  
**Синеглазова А.В.** (Россия, Казань),  
**Архипов Е.В.** (Россия, Казань) ..... 95
- Принципы назначения глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19  
**Танин И.Ю.** (Россия, Краснодар),  
**Иванова Л.А.** (Россия, Краснодар),  
**Король И.В.** (Россия, Краснодар),  
**Коваленко Ю.С.** (Россия, Краснодар),  
**Ружицкая Л.В.** (Россия, Краснодар),  
**Кондратенко А.С.** (Россия, Краснодар),  
**Бандура К.А.** (Россия, Краснодар) ..... 103

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Особенности диагностики и лечения гигантской ангиомиолипомы почки (клинический случай)  
**Стяжкина С.Н.** (Россия, Ижевск),  
**Хузина Л.Ф.** (Россия, Ижевск),  
**Муллахметов Б.А.** (Россия, Ижевск),  
**Кирьянов Н.А.** (Россия, Ижевск),  
**Куклин Д.Н.** (Россия, Ижевск),  
**Ерохин О.А.** (Россия, Ижевск) ..... 110

### КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

- Особенности топографо-анатомического строения крыловидно-нижнечелюстного пространства, влияющие на эффективность проведения блокад нервов и других хирургических вмешательств  
**Кушта А.А.** (Украина, Винница),  
**Шувалов С.М.** (Украина, Винница) ..... 117

### ОБМЕН ОПЫТОМ

- Применение эндоназального электрофореза с мексилолом в сочетании с акупунктурой при лечении пациентов с постковидной anosmieй  
**Аль-Замиль М.Х.** (Россия, Москва),  
**Пузин М.Н.** (Россия, Москва),  
**Шулаев А.В.** (Россия, Казань),  
**Кипарисова Е.С.** (Россия, Москва),  
**Любимов А.В.** (Россия, Москва),  
**Шилова Т.Ю.** (Россия, Москва),  
**Рамазанова Л.Ш.** (Россия, Москва),  
**Маккаева С.М.** (Россия, Москва),  
**Скорородов А.П.** (Россия, Москва),  
**Гюнтер Н.А.** (Россия, Москва) ..... 124

# CONTENTS

## ORIGINAL RESEARCH

Selected aspects of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant combination and chronic obstructive pulmonary disease: in the focus of inhaled glucocorticosteroids

**Bagisheva NV** (Russia, Omsk),  
**Mordyk AV** (Russia, Omsk),  
**Moiseeva MV** (Russia, Omsk),  
**Нечерпова К.И.** (Russia, Omsk),  
**Nebesnaya EYu** (Russia, Omsk),  
**Sitnikova SV** (Russia, Omsk) ..... 7

The state of health of adolescents studying in institutions of primary vocational education.

**Balayeva ShM** (Azerbaijan, Baku) ..... 15

Compliance and subjective symptoms of chronic obstructive pulmonary disease in patients with concomitant alcohol disease.

**Ivanova MA** (Russia, Smolensk),  
**Punin AA** (Russia, Smolensk),  
**Vaulin SV** (Russia, Smolensk) ..... 22

Analysis of the long-term dynamics of the general morbidity among rural residents living in region specializing in horticultural and cotton growing.

**Kamilov OA** (Russia, Moscow),  
**Kamilova RT** (Uzbekistan, Tashkent),  
**Navruzov EB.** (Uzbekistan, Tashkent) ..... 29

The quality of life of families with children with autism spectrum disorders in comparison with the quality of life of families with neurotypical children: survey results and interviews

**Kuznetsova IB** (United Kingdom, Birmingham),  
**Mukharyamova LM** (Russia, Kazan),  
**Savelyeva JV** (Russia, Kazan),  
**Garapshina LR** (Russia, Kazan),  
**Kuznetsov MS** (Russia, Kazan) ..... 36

Comprehensive diagnosis of prostate cancer.

**Nasrullaev MN** (Russia, Kazan),  
**Nasrullaev MM** (Russia, Kazan),  
**Khasanov MZ** (Russia, Kazan),  
**Nasrullaev MM** (Russia, Kazan),  
**Fassakhova AA.** (Russia, St. Petersburg) ..... 44

Levels of medium- and low-molecular-weight substances and oligopeptides in patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease with single- and multivessel coronary artery disease.

**Prokofyeva TV** (Russia, Astrakhan),  
**Bashkina OA** (Russia, Astrakhan),  
**Polunina OS** (Russia, Astrakhan),  
**Voronina LP** (Russia, Astrakhan),  
**Sevostyanova IV** (Russia, Astrakhan),  
**Polunina EA** (Russia, Astrakhan) ..... 49

Application of organic compounds in therapeutic practice for liver function disturbances.

**Sorokina TV** (Russia, Tomsk),  
**Davydova VV** (Russia, Tomsk),  
**Kolesnik NYu.** (Russia, Tomsk),  
**Bolvantseva AI** (Russia, Tomsk),  
**Samoilova YuG** (Russia, Tomsk),  
**Oleynik OA** (Russia, Tomsk),  
**Tolmachev IV** (Russia, Tomsk) ..... 60

Increasing the efficiency of patients with pulmonary tuberculosis treatment with the use of new therapy regimens.

**Yablonskiy PK** (Russia, St. Petersburg)  
**Starshinova AA** (Russia, St. Petersburg)  
**Nazarenko MM** (Russia, St. Petersburg)  
**Beliaeva EN** (Russia, St. Petersburg)  
**Chuzhov AL** (Russia, St. Petersburg)  
**Alekseev DY** (Russia, St. Petersburg)  
**Pavlova MV** (Russia, St. Petersburg) ..... 67

Parents' assessment of medical care for their children with bronchial asthma and comorbid pathology

**Ulischchenko IA** (Russia, Moscow),  
**Shulaev AV** (Russia, Kazan),  
**Konovalov OE** (Russia, Moscow),  
**Pak VI** (Russia, Moscow),  
**Yakhyeva SA** (Russia, Moscow) ..... 76

Results of the use of combined probiotic therapy for the correction of intestinal microbiocenosis disorders in patients with multidrug-resistant tuberculosis

**Kholodov EO** (Russia, Kemerovo),  
**Bryukhacheva LYu** (Russia, Kemerovo),  
**Otdushkina AA** (Russia, Kemerovo),  
**Zakharova YuV** (Russia, Kemerovo),  
**Primkulova MV** (Russia, Kemerovo),  
**Pyanzova TV** (Russia, Kemerovo) ..... 81

## REVIEWS

Inhibition of sodium glucose transport protein 2: clinical and pharmacological effects in chronic heart failure

**Galyautdinov GS** (Russia, Kazan),  
**Zhidyaevskij A** (Russia, Kazan),  
**Nesterina MK** (Russia, Kazan),  
**Minnegalimova KR** (Russia, Kazan) ..... 89

Morphofunctional aspects of aging that determine the course of respiratory diseases in old and senile age

**Kamasheva GR** (Russia, Kazan),  
**Sineglazova AV** (Russia, Kazan),  
**Arkhipov EV** (Russia, Kazan) ..... 95

Principles of glucocorticosteroid administration in patients with COVID-19.

**Tanin IY** (Russia, Krasnodar),  
**Ivanova LA** (Russia, Krasnodar),  
**Korol IV** (Russia, Krasnodar),  
**Kovalenko YuS** (Russia, Krasnodar),  
**Ruzhitskaya LV** (Russia, Krasnodar),  
**Kondratenko AS** (Russia, Krasnodar),  
**Bandura KA** (Russia, Krasnodar) ..... 103

## CLINICAL CASE

Special aspects of giant renal angiomyolipoma diagnosis and treatment (clinical case).

**Styazhkina SN** (Russia, Izhevsk),  
**Khuzina LF** (Russia, Izhevsk),  
**Mullakhmetov BA** (Russia, Izhevsk),  
**Kiryanov NA** (Russia, Izhevsk),  
**Kuklin DN** (Russia, Izhevsk),  
**Erokhin OA** (Russia, Izhevsk) ..... 110

## CLINICAL LECTURES

Features of the topographic and anatomical structure of the pterygo-mandibular space, affecting the effectiveness of nerve blocks and other surgical interventions: clinical lectures.

**Kushta AA** (Ukraine, Vinnytsia),  
**Shuvalov SM** (Ukraine, Vinnytsia) ..... 117

## EXCHANGE OF EXPERIENCE

The use of endonasal electrophoresis with Mexidol in combination with acupuncture in the treatment of patients with post-covid anosmia.

**Al-Zamil MH** (Russia, Moscow),  
**Puzin MN** (Russia, Moscow),  
**Shulaev AV** (Russia, Kazan),  
**Kiparisova ES** (Russia, Moscow),  
**Lyubimov AV** (Russia, Moscow),  
**Shilova TY** (Russia, Moscow),  
**Ramazanova LSh** (Russia, Moscow),  
**Makkaeva SM** (Russia, Moscow),  
**Skorokhodov AP** (Russia, Moscow),  
**Gunter NA** (Russia, Moscow) ..... 124

## **ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: В ФОКУСЕ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ**

**БАГИШЕВА НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3668-1023; канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-923-672-00-20, e-mail: ppi100@mail.ru

**МОРДЫК АННА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; докт. мед. наук, профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-913-649-21-10, e-mail: amordik@mail.ru

**МОИСЕЕВА МАРИНА ВИКТОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3458-9346; канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-913-607-43-42, e-mail: lisnyak80@mail.ru

**НЕСТЕРОВА КЛИМЕНТИНА ИВАНОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-9793-7179; докт. мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-381-235-91-63, e-mail: loromsk14@mail.ru

**НЕБЕСНАЯ ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6177-2889; ординатор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-913-689-10-59, e-mail: nebesnay\_katya97@mail.ru

**СИТНИКОВА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5071-8887; канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части БУЗОО «КПТД №4», Россия, 644050, Омск, ул. Химиков 8а, тел. 8-381-295-68-29, e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru

**Реферат. Введение.** Проблема лечения туберкулеза остается актуальной в связи с ростом лекарственно устойчивых форм микобактерий туберкулеза и увеличения заболеваемости туберкулезом лиц с коморбидной бронхолегочной патологией, что требует комплексного ведения данной категории пациентов с обязательной медикаментозной коррекцией сопутствующей патологии. **Целью** исследования явилась оценка влияния ингаляционных глюкокортикостероидов (будесонид/формотерол 160/4,5 в устройстве инхалер) на эффективность терапии туберкулеза у пациентов с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, развившимся на фоне хронической обструктивной болезни легких. **Материалы и методы.** В простое проспективное сравнительное исследование в соответствии с критериями включения вошло 40 пациентов, госпитализированных в противотуберкулезный диспансер с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, имеющих хроническую обструктивную болезнь легких. Диагноз туберкулез и хроническая обструктивная болезнь лёгких были подтверждены с помощью рентгенологических, функциональных и лабораторных методов исследования. Группа 1, возраст Me (25;75) 55,5 (46;58) года – 22 пациента с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, развившимся на фоне хронической обструктивной болезни легких, которые одновременно с химиотерапией туберкулеза, получали короткодействующий М-холин-блокатор по 2 ингаляции 4 раза в день; группа 2, – 18 пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, развившимся на фоне хронической обструктивной болезни легких, возраст 54,5 (51;58) года, одновременно с химиотерапией туберкулеза получали комбинацию - ингаляционные глюкокортикостероиды с длительно действующим бронходилататором (бетта-2-адреномиметиком) – будесонид с формотеролом 160/4,5 мкг доза – по 2 ингаляции 2 раза в день (в устройстве инхалер). Продолжительность наблюдения 9 месяцев. Результаты и их обсуждение. Через 9 месяцев наблюдения закрытие полостей распада у 63,6% в группе 1 и 83,3% в группе 2 ( $\chi^2=0,3$ ;  $p=0,581$ ), негативация мазка в 90,9% случаев в группе 1 и в 100,0 % в группе 2 соответственно ( $\chi^2=0,04$   $p=0,834$ ), абациллировано 63,3% и 100,0% в группах 1 и 2 соответственно ( $\chi^2=0,46$ ;  $p=0,496$ ). На фоне использования ингаляционных глюкокортикостероидов в интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза одновременно с антибактериальной терапией наблюдалось сокращение сроков абациллирования и закрытия полостей распада в сравнении с группой, не получавшей ингаляционные глюкокортикостероиды. Одновременное с бронходилататорами использование ингаляционных глюкокортикостероидов позволяло быстрее купировать бронхообструктивный синдром, улучшить качество жизни и комплаенс в отношении длительной противотуберкулезной терапии. **Выводы.** Пациенты противотуберкулезного диспансера, имеющие сопутствующую бронхолегочную патологию, нуждаются в комплексном лечении, направленном на коррекцию коморбидных состояний, одновременно с химиотерапией туберкулеза. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов в дополнении к длительно действующим бронходилататорам у пациентов с хронической обструктивной болезнью лег-

ких для коррекции бронхообструктивного синдрома в интенсивную фазу лечения туберкулеза, позволяет сократить сроки негативации мазка, абациллирования и закрытия полостей распада.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, хроническая болезнь легких, лечение, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие  $\beta$ 2-адреномиметики.

**Для ссылки:** Отдельные аспекты лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании и хронической обструктивной болезнью легких: в фокусе ингаляционные глюкокортикостероиды / Н.В. Багешева, А.В. Мордык, М.В. Моисеева, [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.7—14. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).7-14

## SELECTED ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MULTIDRUG-RESISTANT COMBINATION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: IN THE FOCUS OF INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS

**BAGISHEVA NATALIA V.**, ORCID ID: 0000-0003-3668-1023; C. Med. Sci., associate professor of the Department of Primary Care and Internal Medicine, Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: ppi100@mail.ru

**MORDYK ANNA V.**, ORCID ID: 0000-0001-6196-7256; D. Med. Sci., professor of the Department of Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: amordik@mail.ru

**MOISEEVA MARINA V.**, ORCID ID: 0000-0003-3458-9346; C. Med. Sci., associate professor of the Department of Primary Care and Internal Medicine, Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: lisnyak80@mail.ru

**NESTEROVA KLIMENTINA I.**, ORCID ID: 0000-0002-9793-7179; D. Med. Sci., professor of the Department of Otorhinolaryngology, Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: loromsk14@mail.ru

**NEBESNAYA EKATERINA YU.**, ORCID ID: 0000-0001-6177-2889; Resident of the Department of Internal Medicine, Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: nebesnay\_katya97@mail.ru

**SITNIKOVA SVETLANA V.**, ORCID ID: 0000-0001-5071-8887; C. Med. Sci., Deputy Chief Physician, Clinical Tuberculosis dispensary No. 4, Russia, 644050, Omsk, Chemists str., 8a, e-mail: phtisiatria-omsk@mail.ru

**Abstract. Introduction.** The problem of treating tuberculosis (TB) remains relevant, due to the growth of drug-resistant forms of mycobacterium tuberculosis and an increase in the incidence of TB in persons with comorbid bronchopulmonary pathology, which requires comprehensive management of this category of patients, with mandatory drug correction of concomitant pathology. **Aim.** The aim of this study was to assess the effect of inhaled glucocorticosteroids (budesonide / formoterol 160 / 4.5 in an Inhaler device) on the efficacy of TB therapy in patients with newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis (MDR) who developed in the presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Material and methods.** A simple, prospective, comparative study in accordance with the inclusion criteria included 40 patients admitted to an anti-tuberculosis dispensary with newly diagnosed MDR tuberculosis with COPD. The diagnosis of TB and COPD was confirmed using radiographic, functional and laboratory research methods. Group 1, age Me (25; 75) 55.5 (46; 58) years - 22 patients with MDR + COPD tuberculosis who, simultaneously with TB chemotherapy, received a short-acting M-anticholinergic blocker, 2 inhalations 4 times a day, group 2, age 54.5 (51; 58) years - 18 patients with MDR + COPD tuberculosis, simultaneously with TB chemotherapy received a combination of ICS with a long-acting bronchodilator (beta-2-agonist (LABA)), budesonide + formoterol 160 / 4.5  $\mu$ g dose - 2 inhalations 2 times a day (in an inhaler device). Duration of observation is 9 months. **Results and discussion.** After 9 months of observation, closure of decay cavities in 63.6% in group 1 and 83.3% in group 2 ( $\chi^2 = 0.3$ ;  $p = 0.581$ ), smear negativity in 90.9% of cases in group 1 and in 100, 0% in group 2, respectively ( $\chi^2 = 0.04$   $p = 0.834$ ), abacillated 63.3% and 100.0% in groups 1 and 2, respectively ( $\chi^2 = 0.46$ ;  $p = 0.496$ ). Against the background of the use of ICS in the intensive phase of TB chemotherapy simultaneously with antibiotic therapy, there was a decrease in the time of abacillation and closure of decay cavities in comparison with the group that did not receive ICS. At the same time in bronchitics, the use of ICS made it possible to quickly stop the broncho-obstructive syndrome, improve the quality of life and compliance with long-term anti-tuberculosis therapy. An additional nonspecific anti-inflammatory effect of ICS promoted the active resorption of infiltrative changes and the cure of a specific process, reducing the duration of the main course of treatment, including in patients with MDR. **Conclusion.** Patients of the anti-tuberculosis dispensary with concomitant bronchopulmonary pathology need complex treatment aimed at correcting comorbid conditions, simultaneously with chemotherapy for tuberculosis. The use of ICS in addition to long-acting bronchodilators (LABA, LDAH) in patients with COPD for the correction of broncho-obstructive syndrome in the intensive phase of TB treatment can reduce the time of smear negativity, abacillation and closure of decay cavities.

**Key words:** tuberculosis, multidrug resistance, chronic lung disease, treatment, inhaled glucocorticosteroids, long-acting  $\beta$ 2-agonists.

**For reference:** Bagisheva NV, Mordyk AV, Moiseeva MV, Nebesnaya EYu, Sitnikova SV. Selected aspects of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant combination and chronic obstructive pulmonary disease: in the focus of inhaled glucocorticosteroids. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 7—14. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).7-14

**В**ведение. Туберкулез по-прежнему является глобальной проблемой как отечественно-го, так и мирового здравоохранения ввиду высоких уровней заболеваемости и смертности населения [1,2,3]. Инфекция *M. tuberculosis* и, следовательно, риск развития туберкулеза имеются у примерно четверти населения мира. По данным Глобального отчета о туберкулезе в 2019 году число заболевших составило 10 млн. человек, умерших – 1,4 млн. [4].

При условии своевременной диагностики болезни и проведения полного курса лечения соответствующими антибактериальными препаратами большинство заболевших можно вылечить и прервать дальнейшую передачу инфекции [5,6]. Однако, наблюдается тенденция к значительному росту числа больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. 465 тыс. человек заболели лекарственно-устойчивым туберкулезом в 2019 году [5,6]. Результаты терапии ухудшаются на фоне коморбидной патологии [7-11]. В частности, заставляет обратить на себя внимание ассоциация туберкулез – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и взаимное влияние данных нозологий друг на друга [12,13].

В поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD) и включавшем 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3% [14,15].

У пациентов с ХОБЛ чаще встречается распространенные формы туберкулеза с преобладанием деструктивных форм, а также длительным бактериовыделением и наличием лекарственной устойчивости. Сочетание туберкулеза легких и ХОБЛ является взаимоусугубляющим и требует своевременной диагностики, профилактики и длительного лечения обоих заболеваний [5,16].

Коморбидным пациентам с ХОБЛ с выраженной симптоматикой и частыми обострениями, при отсутствии контроля на комбинированной бронходилатирующей терапии, а также с бронхиальной астмой в анамнезе и эозинофилией крови рекомендуется назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в дополнение к длительно действующим бронходилататорам [17,18,19].

Кортикостероиды, в целом, следует назначать пациентам как адъювант к противотуберкулезной терапии (несмотря на иммуносупрессивное влияние), но режим определяется индивидуально в зависимости от тяжести заболевания [14,16,19].

Данных о возможностях применения глюкокортикостероидов, в том числе ингаляционных, при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью у коморбидных пациентов недостаточно, что подтверждает актуальность проведенного нами исследования.

Несмотря на связь между использованием ИГКС и развитием туберкулеза, вклад этого фактора риска в эпидемиологию данного заболева-

ния кажется ограниченным [14,15]. Нужны новые исследования, которые позволят более точно понять влияние данной группы препаратов на фоне проведения контролируемой комплексной противотуберкулезной терапии. Больные туберкулезом в настоящее время получают химиотерапию, основанную на ускоренных методах определения лекарственной устойчивости [11,20,21,22]. Назначение ИГКС в интенсивную фазу химиотерапии должно быть безопасным для них. А противовоспалительный эффект ИГКС возможно будет способствовать более быстрому рассасыванию инфильтративных изменений.

Целью данного исследования явилась оценка влияния ингаляционных глюкокортикостероидов (будесонид/формотерол 160/4,5 в устройстве инхалер) на эффективность терапии туберкулеза у пациентов с впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, развившейся на фоне ХОБЛ.

**Материалы и методы.** Простое сравнительное проспективное исследование проводилось на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» (БУЗОО КПТД). Критериями включения являлись наличие впервые выявленного туберкулеза легких в фазе распада с бактериовыделением; наличие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), наличие спирометрии; наличие ХОБЛ; информированное согласие на участие в исследовании; возраст 40–70 лет. Критерии исключения: внелегочные локализации туберкулеза; наличие ВИЧ-инфекции; гепатита; нежелание пациентов участвовать в исследовании. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежущей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации [23,24]. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В соответствии с критериями включения в исследование было взято 40 пациентов, госпитализированных в противотуберкулезный диспансер с впервые выявленным МЛУ-туберкулезом, имеющих ХОБЛ.

При поступлении пациентам проводилась обзорная рентгенография органов грудной клетки (R-графия ОГК) в прямой и боковой проекциях, линейная томография или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), проба Манту с 2 ТЕ с одновременной постановкой пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест) с оценкой результатов через 72 часа [11,20,21,22], спирография (тест с бронхолитиком), исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии, на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) молекулярно-генетическими методами, на МБТ методом посева на жидкие и плотные питательные среды для определения лекарственной устойчивости (ЛЧ) к противотуберку-

лезным препаратам (ПТП). В мокроте у пациентов обнаружены КУМ (+), результат молекулярно-генетического исследования мокроты положительный, обнаружено ДНК МБТ, у всех включенных в исследование определялась устойчивость к рифампицину в Gen-Expert (17 чел) или ПЦР в режиме реального времени – к R, H – 23 человек [16,17,18,19]. Лечение получали по IV стандартному режиму химиотерапии (ХТ), с назначением противотуберкулезных препаратов II ряда (капреомицин или амикацин, левофлоксацин или моксифлоксацин, пипразинамид, циклосерин или теризидон, протионамид или этионамид, аминосалициловую кислоту), продолжительность интенсивной фазы (ИФ) 180 доз (таблица 2).

Диагноз ХОБЛ подтвержден у всех пациентов по результатам спирометрии (постбронходилатационный объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и постбронходилатационное отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ). По поводу ХОБЛ до поступления в стационар пациенты получали бронходилатирующую терапию (таблица 1).

Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от вида терапии, имевшейся у них ХОБЛ: группа 1 – 22 пациента с туберкулезом МЛУ+ХОБЛ, получавших

короткодействующий антихолинэргический препарат (КДАХ) по 2 ингаляции 4 раза в день, группа 2 – 18 пациентов с туберкулезом МЛУ+ХОБЛ, получавшие комбинацию ИГКС с длительно действующим бронходилататором (бетта-2-адреномиметиком (ДДБА)), будесонид+формотерол 160/4,5 мкг доза – по 2 ингаляции 2 раза в день (в устройстве инхалер) (таблица 1), с использованием «по требованию» короткодействующих комбинированных препаратов (бета-2-агонистов+М-холинолитиков) (КДБА+КДАХ). Медиана возраста Me (25; 75) в группе 1 - 55,5 (46;58) года, в группе 2 – 54,5 (51;58) года. В группах наблюдения преобладали мужчины – группа 1 - 22 (100%), группа 2 -17 (94,4%) пациентов соответственно. Курили 20 (90,0%) пациента из группы 1 и 18 (100%) пациента из группы 2. Анамнез курения в группе 1 составил 34,79 пачка/лет, в группе 2 - 31,14 пачка/лет (таблица 1). Особенности течения туберкулеза в группах сравнения представлены в таблице 2.

Срок наблюдения составил 9 месяцев, кратность наблюдения 3 раза через каждые 3 месяца с анализом исследования мазка мокроты на КУМ ежемесячно, посевом на жидкие и плотные питательные среды с оценкой чувствительности к противотуберкулезным препаратам, R-графия ОГК каждые 3 месяца или МСКТ ОГК для оценки динамики закрытия полостей распада.

Таблица 1

**Клиническая характеристика ХОБЛ у пациентов в сравниваемых группах на момент включения в исследование**

Table 1

**Clinical characteristics of COPD in patients in the compared groups at the time of inclusion in the study**

Признак	группа 1 ПТП + КДАХ (n = 22)		группа 2 ПТП+ИГКС+ДДБА (n = 18)		U, p
	Абсолютное число	%±m	Абсолютное число	%±m	
<b>ХОБЛ</b>					
Степень тяжести:					
Легкая	2	9,1±6,1	3	16,6±8,8	0,40; 0,526
Среднетяжелая	15	68,2±9,9	10	55,6±11,7	0,16; 0,692
Тяжелая	5	22,7±8,9	5	27,8±10,6	0,08; 0,777
Крайне тяжелая	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	-
Группа:					
A	1	4,5±4,4	2	11,1±7,4	0,53; 0,468
B	13	59,1±10,5	11	61,1±11,5	0,00; 0,948
C	3	13,6±7,3	3	16,7±8,8	0,05; 0,819
D	5	22,7±8,9	2	11,1±7,4	0,66; 0,417
Лечение до госпитализации:					
КДБА <sup>1</sup>	2	9,1±6,1	4	22,2±9,8	0,98; 0,322
КДАХ <sup>2</sup>	5	22,7±8,9	7	38,9±11,5	0,66; 0,418
ДДБА <sup>3</sup>	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	-
ДДАХ <sup>4</sup>	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	-
ИГКС+ДДБА <sup>5</sup>	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	-
Клинические проявления:					
Кашель (баллы)	2,63		2,5		0,894; 0,371
Одышка (mMRC)	2,45		2,0		0,666; 0,505
Мокрота (баллы)	1,36		1,27		0,50; 0,617
САТ-тест (баллы)	15,09		12,33		0,061; 0,289
Спирометрия:					
ОФВ1,%	52,73		55,78		0,316; 0,752
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,65		0,68		0,316; 0,752

**Клиническая характеристика туберкулеза у пациентов в сравниваемых группах  
на момент включения в исследование**

Table 2

**Clinical characteristics of tuberculosis in patients in the compared groups  
at the time of inclusion in the study**

Признак	1 группа ХОБЛ+ТБ ЛЧ ПТП + КДАХ (n = 22)		2 группа ХОБЛ+ТБ МЛУ ПТП+ИГКС+ДДБА (n = 18)		χ <sup>2</sup> , p
	Абсолютное число	%±m	Абсолютное число	%±m	
Туберкулез					
Форма:					
Инfiltrативный	20	90,9±6,1	16	88,9±7,4	0,0; 0,961
Фиброзно-кавернозный	1	4,2±4,4	1	5,6±5,4	0,02; 0,889
Диссеминированный	1	4,2±4,4	1	5,6±5,4	0,02; 0,889
локализация					
-односторонний (в пределах 1-2 сегментов или доли)	18	81,8±8,2	12	66,7±11,1	0,17; 0,676
-более 1 доли легкого	4	18,2±8,2	4	22,2±9,8	0,07; 0,796
- двухсторонний	2	9,1±6,1	2	11,1±7,4	0,04; 0,848

Примечания:

<sup>1</sup>КДАБА – коротко действующие бета-2-адреномиметики

<sup>2</sup>КДАХ – коротко действующие антихолинэргические препараты

<sup>3</sup>ДДБА – длительно действующие бета-2-адреномиметики

<sup>4</sup>ДДАХ – длительно действующие антихолинэргические препараты

<sup>5</sup>ИГКС+ДДБА – ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-2-адреномиметики

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакетов программ Statistica 8.0. Перед началом расчетов проводилась проверка на нормальность распределения. Выборка не подчинялась законам нормального распределения, в силу этого использовались непараметрические методы статистической обработки. Рассчитывались показатели описательной статистики: количественные данные представлены в виде медианы Me (25p; 75p), качествен-

ные данные представлены в виде абсолютных чисел, процентов и ошибки доли (%±m), межгрупповые различия определялись с помощью критерия χ<sup>2</sup>, критерия Манна-Уитни. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий p<0,05 [23,24].

**Результаты исследования.** Эффективность терапии туберкулеза через 3,6,9 месяцев представлена на рисунке 1.

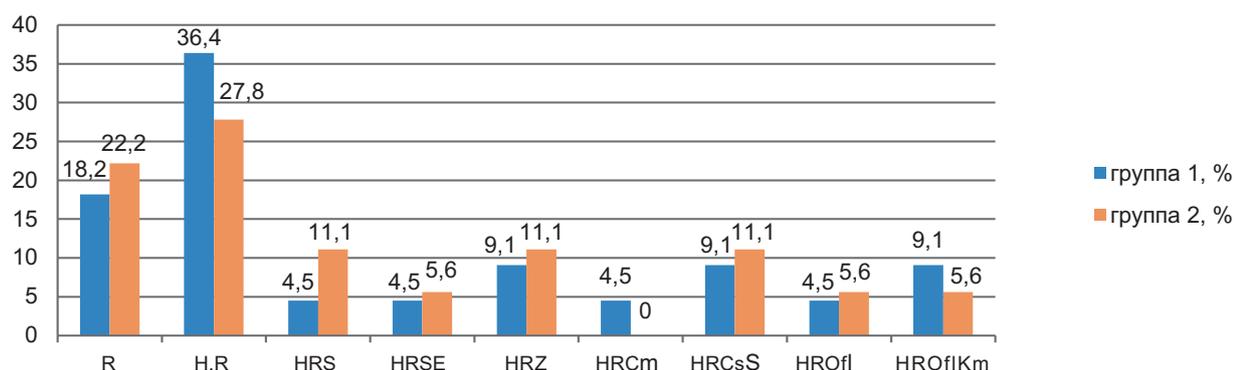


Рисунок 1. Эффективность терапии туберкулеза в сравниваемых группах через 3, 6, 9 месяцев наблюдения

Figure 1. The effectiveness of tuberculosis therapy in compared groups after 3,6,9 months of observation

Через 3 месяца ХТ по 4 режиму негативация мазка наблюдалась у 18,3% пациентов - группы 1 и 33,3% группы 2, закрытие полостей распада 9,1% и 22,2%, прекращение бактериовыделения 0% и 5,6% пациентов групп 1 и 2 соответственно.

Через 3 месяца получены результаты посевов на плотные питательные среды с определением чувствительности к ПТП (рисунок 2), по их результатам проведена коррекция лечения.

Через 3 месяца ХТ по 4 режиму негативация мазка наблюдалась у 18,3% пациентов - группы 1 и 33,3 % группы 2, закрытие полостей распада 9,1% и 22,2%, прекращение бактериовыделения 0% и 5,6% пациентов групп 1 и 2 соответственно.

Через 3 месяца получены результаты посевов на плотные питательные среды с определением чувствительности к ПТП (рисунок 2), по их результатам проведена коррекция лечения.

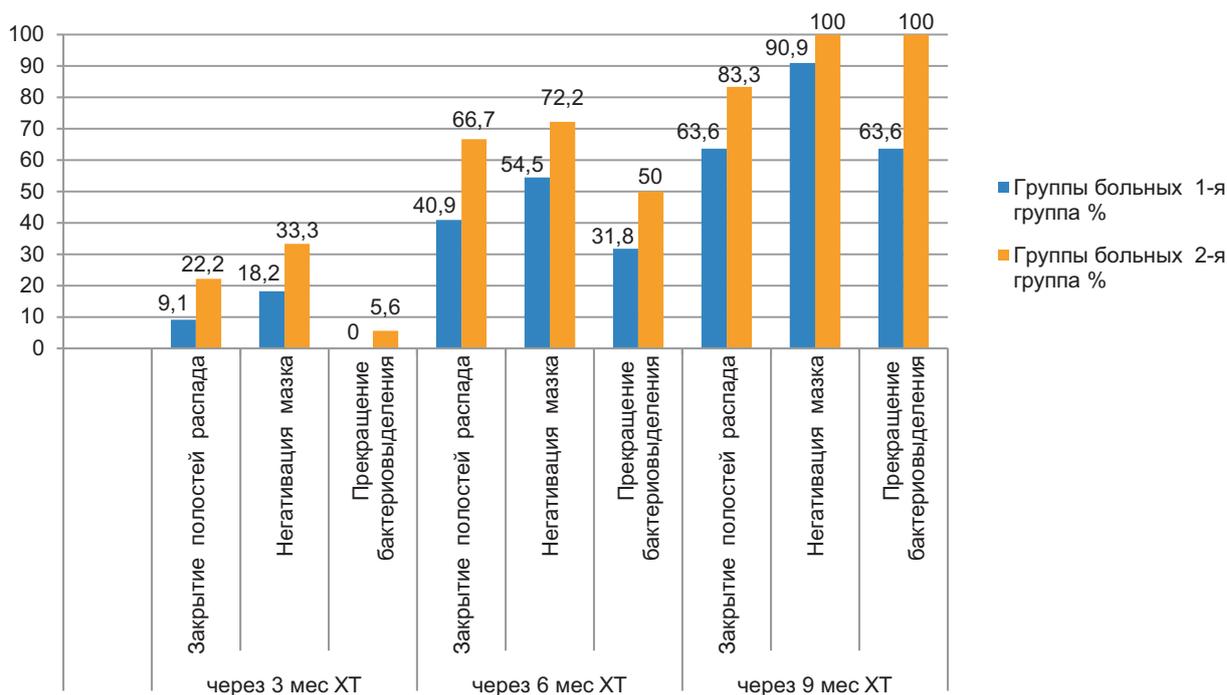


Рисунок 2. Спектр устойчивости к противотуберкулезным препаратам у пациентов в сравниваемых группах  
Figure 2. Spectrum of resistance to anti-tuberculosis drug in patients in the compared groups

Примечания:

H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, OfI – офлоксацин, Cm – каприомицин, E – этамбутол, S – стрептомицин, Cs – циклосерин, Km – канамицин.

Пациенты по решению врачебной комиссии перерегистрированы на индивидуализированный 4 режим. По поводу ХОБЛ пациенты продолжали получать: группа 1 – КДАХ, группа 2 – ИГКС+ДДБА.

На фоне скорректированной терапии через 6 месяцев терапии в группах отмечена негативация мазка у 54,5% группы 1 и 72,2% группы 2, закрытие полостей распада 40,9 % и 66,7%, прекращение бактериовыделения 31,8% и 50,0%.

Через 9 месяцев лечения: закрытие полостей распада у 14 пациентов (63,6%) в группе 1 и 15 пациента (83,3%) в группе 2 ( $\chi^2=0,3$ ;  $p=0,581$ ), негативация мазка - 20 пациентов (90,9%) и 18 пациентов (100,0 %) ( $\chi^2=0,04$   $p=0,834$ ), абациллировано 16 пациентов (63,3%) и 18 пациентов (100,0%) ( $\chi^2=0,46$ ;  $p=0,496$ ) соответственно.

По окончании интенсивной фазы лечения ТБ у пациентов группы 2 пересмотрена терапия сопровождения, они были переведены на тиотропия бромид 18 мкг (в устройстве инхалер), пациенты группы 1 продолжали получать короткодействующий M-холиноблокатор (КДАХ).

Все пациенты находились на стационарном лечении в противотуберкулезном диспансере, прием противотуберкулезных препаратов и ингаляторов для лечения ХОБЛ осуществлялся под контролем среднего медперсонала, регулярность приема и правильность ингаляций так же контролировалась. Переносимость препаратов была хорошей, отказа от приема не было.

**Обсуждение результатов.** Включение в терапию сопровождения коморбидных пациентов ТБ+ХОБЛ с множественной лекарственной устойчивостью в качестве средств для лечения ХОБЛ комбинированных препаратов ИГКС+ДДБА позволило достичь в группе 1 - 100% абациллирования через 9 месяцев лечения ТБ, тогда как в группе, получавшей КДАХ, абациллирование наблюдалось только в 63,3%. Несмотря на все имеющиеся в литературе неоднозначные суждения о возможности использования ГКС (ИГКС) у больных туберкулезом [10,11,12], в данном исследовании удалось показать, что применение их в интенсивную фазу лечения ТБ параллельно с массивной антибактериальной терапией, включающей до 6 различных препаратов, не только не влекло за собой утяжеления основного заболевания, а наоборот позволило несколько сократить сроки абациллирования за счет дополнительного неспецифического противовоспалительного действия. По окончании интенсивной фазы все пациенты были переведены на бронходилататоры длительного действия.

**Заключение.** Включение комбинированных препаратов ИГКС+ДДБА в качестве терапии сопровождения в ИФ лечения коморбидных пациентов с

впервые выявленным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания на фоне ХОБЛ различной степени тяжести позволяет сократить продолжительность сроков бактериовыделения, закрытия полостей распада, что уменьшает сроки лечения пациентов ТБ и является экономически оправданным в рамках бюджетного здравоохранения.

Переносимость препарата ИГКС+ДДБА была хорошей у данной группы пациентов, отказа от приема препарата или претензий по технике использования ингаляционного устройства не высказывалось.

Пациенты с туберкулезом и множественной лекарственной устойчивостью и коморбидной соматической патологией в противотуберкулезном диспансере нуждаются в комплексной терапии всех заболеваний, в том числе включении в терапию сопровождения ХОБЛ ингаляционных глюкокортикостероидов при наличии показаний, без опасения прогрессирования основного заболевания (ТБ).

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

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

## Литература / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом - 2019 год. [Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya. Doklad o global'noj bor'be s tuberkulezom - 2019 god [World Health Organization. Global Tuberculosis Control Report 2019]. 2019; (in Russ.)). [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/ru/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/)
2. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., и др. Современное состояние вопроса заболеваемости детей // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, вып. 3. – С.145-151. [Aksenova VA, Levi DT, Aleksandrova NV, Kudlaj DA. Sovremennoe sostoyanie voprosa zaboлеваemosti detej [The current state of the issue of the incidence of children]. Biopreparaty; Profilaktika, diagnostika, lechenie [Biopreparations; Prevention, diagnosis, treatment]. 2017; 17 (3): 145-151. (in Russ.)].
3. Шувалова Л.С., Шувалов С.Д., Булудова М.В., и др. Негативное влияние ХОБЛ на течение туберкулеза // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2020. – Т. 5, вып. 10. - С. 174. [Shuvalova LS, Shuvalov SD, Buludova MV, Mekhtiev TT, Efendieva ES. Negativnoe vliyaniye HOBL na techeniye tuberkuleza [The negative impact of COPD on the course of tuberculosis]. Byulleten' medicinskih internet-konferencij [Bulletin of medical Internet conferences]. 2020; 5 (10): 174. (in Russ.)].
4. Global Tuberculosis Report 2020. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>
5. Под ред. П. К. Яблонского. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации // Москва: ГЭОТАР Медиа, 2015. – 240 с. [Yablonskiyi PK ed. Ftiziatriya: Nacional'nye klinicheskie rekomendacii [Phthysiology: National clinical guidelines]. Moskva: GEOTAR Media [Moscow: GEOTAR Media]. 2015; 240 p. (in Russ.)].
6. Жукова Е.М., Краснов В.А. Базисная программа лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - №4. - С.18-22. [Zhukova EM, Krasnov VA. Bazisnaya programma lecheniya bol'nyh lekarstvenno-ustojchivym tuberkulezom legkih s soputstvuyushchim bronhoobstruktivnym sindromom [Basic program for the treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis with concomitant broncho-obstructive syndrome]. Byulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian Medicine]. 2012; 4: 18-22. (in Russ.)].
7. Визель А.А., Алексеев А.П., Шмелев Е.И., и др. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы // Практическая пульмонология. - 2018. - №1. - С. 33-42. [Vizel' AA, Alekseev AP, Shmelev EI, Yaushev MF, Vizel' IYu. Bronhoobstruktivnyj sindrom u bol'nyh tuberkulezom legkih: analiticheskij obzor literatury [Broncho-obstructive syndrome in patients with pulmonary tuberculosis: an analytical review of the literature]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical Pulmonology]. 2018; 1: 33-42. (in Russ.)].
8. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. - 2017. – Т. 6, вып. 10. - С. 60-70. [Hanin AL, Kravec SL. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih i tuberkulez: aktual'naya problema v real'noj praktike (obzor literatury) [Chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis: an urgent problem in real practice (literature review)]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of modern clinical medicine]. 2017; 6 (10): 60-70. (in Russ.)].
9. Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И., Багшиева Н.В., и др. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения общесоматического стационара // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2020. - № 2. - С. 74-81. [Nebesnaya EYu, Bahshieva LI, Bagisheva NV, Dubrovskaya II, Zenkova LA, Mordyk DI, Moiseeva MV. Rezul'taty immunodiagnostiki tuberkuleza u pacientov pul'monologicheskogo otdeleniya obshchesomaticheskogo stacionara [The results of immunodiagnosics of tuberculosis in patients of the pulmonology department of a general somatic hospital]. Vestnik Central'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza [Bulletin of the Central Scientific Research Institute of Tuberculosis]. 2020; 2: 74-81. (in Russ.)].
10. Мордык А.В., Багшиева Н.В., Трухан Д.И., и др. Профилактика и лечение острой респираторной вирусной инфекции у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких // Инфекционные болезни. - 2020. - Т. 18, вып. 3. - С.167-177. [Mordyk AV, Bagisheva NV, Truhan DI, Moiseeva MV, Nesterova KI, Nebesnaya EYu, Bahshieva LI, Kazarikov NI, Kazarikova VE, Aroyan AR,

- Batishcheva TL, Antropova VV. Profilaktika i lechenie ostroj respiratornoj virusnoj infekcii u pacientov s vperve vyavlenym tuberkulezom legkih [Prevention and treatment of acute respiratory viral infection in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis]. Infekcionnye bolezni [Infectious diseases]. 2020; 18 (3): 167-177. (in Russ.).*
11. *Дубровская И.И., Багешева Н.В., Мордык А.В., и др. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. - 2020. - Т. 30, вып. 3. - С. 305-311. [Dubrovskaya II, Bagisheva NV, Mordyk AV, Nebesnaya EYu, Bahshieva LI. Vyyavlenie i differencial'naya diagnostika tuberkuleza u pacientov pul'monologicheskogo otdeleniya s vnebol'nichnoj pnevmoniej i hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih [Detection and differential diagnosis of tuberculosis in patients of the pulmonary department with community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2020; 30 (3): 305-311. (in Russ.).]*
  12. *Багешева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., и др. Значение отдельных показателей клеточного состава слизистой бронхов для диагностики инфекционных заболеваний бронхолегочной системы // Медицинский альманах. - 2018. - Т. 53, вып. 2. - С.33-37. [Bagisheva NV, Nesterova KI, Mordyk AV, Altyanova EI, Pugachev AN, Ivanova OG, Moiseeva MV, Moroz YaA, Zhueva LA. Znachenie otdel'nyh pokazatelej kletocznogo sostava slizistoj bronhov dlya diagnostiki infekcionnyh zabolevanij bronholegochnoj sistemy [The value of individual indicators of the cellular composition of the bronchial mucosa for the diagnosis of infectious diseases of the bronchopulmonary system]. Medicinskij al'manah [Medical Almanac]. 2018; 53 (2): 33-37. (in Russ.).]*
  13. *Багешева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., и др. Функциональные и цитологические нарушения у пациентов с туберкулезом и сочетанием с хронической обструктивной болезнью легких: результаты открытого проспективного исследования // Фарматека. - 2018. - Т. 356, вып. 3. - С.60-64. [Bagisheva NV, Nesterova KI, Mordyk AV, Altyanova EI, Pugachev AN, Ivanova OG, Moiseeva MV, Truhan DI, Moroz YaA, Zhueva LA. Funkcional'nye i citologicheskie narusheniya u pacientov s tuberkulezom i sochetaniem s hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih: rezul'taty otkrytogo prospektivnogo issledovaniya [Functional and cytological disorders in patients with tuberculosis and a combination with chronic obstructive pulmonary disease: results of an open prospective study]. Farmateka [Farmateka]. 2018; 356 (3): 60-64. (in Russ.).]*
  14. *Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество. 2018. [Hronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkih: Klinicheskie rekomendacii [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines] Moskva: Rossijskoe respiratornoe obshchestvo [Moscow: Russian Respiratory Society]. 2018; (in Russ.). <http://kokb45.ru/wp-content/uploads/2019/08/Hronicheskaya-obstruktivnaya-bolezny-legkih.pdf>*
  15. *Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Int J COPD. 2014; 12: 963-974. (<http://www.goldcopd.com>)*
  16. *Багешева Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. - Т. 1.1, вып.14. - С.135-140. [Bagisheva NV, Mordyk AV, Mordyk DI. HOBL i tuberkulez: sushchestvuet li svyaz'? [COPD and Tuberculosis: Is There a Link?]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2019; 1.1 (14): 135-140. (in Russ.).]*
  17. *Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 7: CD002991. <http://www.ginasthma.com>*
  18. *Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. Ann Intern Med. 2007; 146: 545-550. <http://www.ginasthma.com>*
  19. *Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 741-750. <http://www.ginasthma.com>*
  20. *Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Ivanova D, Makarova M, Guntupova L, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay DA, Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. European Respiratory Journal. 2013; 42 (S57): 1995.*
  21. *Shovkun L, Aksenova V, Kudlay D, Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). European Respiratory Journal. 2018; 52 (S62): PA2733.*
  22. *Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay DA, Nikolenko N, Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. European Respiratory Journal. 2015; 46 (S59): RA4524.*
  23. *Кононов А.В., Ливзан М.А. Медицина, основанная на доказательствах в практике клинического патолога // Сибирский Консилиум. - 2002. - № 2. - С.18-22. [Kononov AV, Livzan MA. Medicina, osnovannaya na dokazatel'stvah v praktike klinicheskogo patologa [Evidence-based medicine in the practice of a clinical pathologist]. Sibirskij Konsilium [Siberian Council]. 2002; 2: 18-22. (in Russ.).]*
  24. *Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2018. - Т. 13, вып. 1-2. - С.259-271. [Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, Moiseev SV, Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Pervyj Rossijskij konsensus po kolichestvennoj ocenke priverzhennosti k lecheniyu: osnovnye polozheniya, algoritmy i rekomendacii [The first Russian consensus on quantifying adherence to treatment: basic provisions, algorithms and recommendations]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2018; 13 (1-2): 259-271. (in Russ.).]*

## СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ В УЧРЕЖДЕНИЯХ НАЧАЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**БАЛАЕВА ШАХЛА МУРАД** гызы – ORCID ID: 0000-0003-3224-4184, доктор философии по медицине, доцент, заведующая кафедрой Гигиены детей и подростков и гигиены труда, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан, AZ 1078, ул. Э. Гасымзаде, 14; тел (+99412) 597-38-98; e-mail: mic\_amu@mail.ru

**Реферат. Введение.** Для учреждений профессионально-технического образования характерно воздействие совокупности многообразных факторов риска, которые потенциально опасны для здоровья обучающихся подростков и могут привести к заболеванию. И это выдвигает вопросы по сохранению здоровья будущего трудового потенциала как первоочередную задачу, и требует разработки и внедрения новых методических подходов по усовершенствованию и организации медицинской помощи. **Цель** – изучение заболеваемости учащихся для оценки динамики изменений состояния здоровья обучающихся за период начального профессионального обучения с дальнейшей разработкой профилактических мероприятий. **Материалы и методы.** Проанализированы данные комплексного медицинского осмотра, анкетирования по выявлению и распространенности жалоб на состояние здоровья, показателей хронической заболеваемости учащихся учреждений начального профессионального образования. **Результаты и их обсуждение.** По сравнению с I курсом во второй год обучения увеличивается заболеваемость по болезням нервной системы – на 43,8%, болезням органов пищеварения – на 41,7%, болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани – на 29,5%, болезням глаза и его придаточного аппарата – на 13,4%, по болезням мочеполовой системы – на 12,8%. У подростков, обучающихся в разных производственных условиях труда, отмечается высокая частота жалоб различного характера. У обучающихся по профессии оператора нефтегазодобычи и плотника высокая частота жалоб отмечалась со стороны мочевыделительной системы, кожи и аллергических реакций; ковроткач – со стороны нервной, костно-мышечной системы, кожи и зрения; у швей-подростков – со стороны нервной, сердечно-сосудистой системы в сочетании с частыми аллергическими реакциями; у подростков, обучающихся профессии повара, отмечаются более высокие показатели распространенности жалоб, относящихся к сердечно-сосудистой системе и аллергическим реакциям. **Выводы.** Несмотря на непродолжительный контакт обучающихся с различными производственными факторами во время трудового обучения, неблагоприятные профессионально-производственные факторы риска могут быть причиной срыва регуляторных механизмов физиологической адаптации у лиц подросткового возраста.

**Ключевые слова:** начальное профессиональное образование, здоровье подростков, охрана здоровья обучающихся, производственные факторы риска

**Для ссылки:** Балаева, Ш.М. Состояние здоровья подростков, обучающихся в учреждениях начального профессионального образования / Ш.М. Балаева // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С. 15—21. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).15-21

## THE STATE OF HEALTH OF ADOLESCENTS STUDYING IN INSTITUTIONS OF PRIMARY VOCATIONAL EDUCATION

**BALAYEVA SHAKHLA M.** – ORCID ID: 0000-0003-3224-4184, Doctor of Philosophy in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Hygiene of children and adolescents, and occupational health, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, AZ 1078, E. Gasimzade str., 14; tel (+99412) 597-38-98; e-mail: mic\_amu@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Vocational education institutions are characterized by the impact of a set of diverse risk factors that are potentially dangerous to the health of student adolescents and can lead to illness. And this raises questions of preserving the health of the future labor potential as a priority task and requires the development and implementation of new methodological approaches to improve and organize medical care. **Aim.** The aim was to study the morbidity of students to assess the dynamics of changes in the state of health of students during the period of initial vocational training with further development of preventive measures. **Material and methods.** The data of a comprehensive medical examination, questionnaires on the identification and prevalence of complaints about the state of health, indicators of chronic morbidity in students of primary vocational education institutions have been analyzed. **Results and discussion.** In comparison with the first year of study, the incidence of diseases of the nervous system increases by 43,8%, diseases of the digestive system – 41,7%, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue – 29,5%, diseases of the eye and its accessory apparatus – 13,4% and for diseases of the genitourinary system – by 12,8%. In adolescents studying in different working conditions, there is a repeated frequency of complaints of a different nature. Among the trainees of the oil and gas production operator and carpenter, a high frequency of complaints was noted from the urinary system, skin and allergic reactions; carpet weaver – from the nervous, musculoskeletal system, skin and vision; in adolescent seamstresses – from the nervous, cardiovascular system with frequent allergic reactions; adolescents who are trained as chefs have a higher prevalence of complaints related to the cardiovascular system and allergic reactions. **Conclusion.** Despite the short contact of students with various production factors during labor training, unfavorable occupational and production risk factors can cause disruption of the regulatory mechanisms of physiological adaptation in adolescents.

**Key words:** primary vocational education, adolescent health, health care of students, occupational risk factors

**For references:** Balayeva ShM. The state of health of adolescents studying in institutions of primary vocational education. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 15—21. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).15-21

**В**ведение. Подростковый возраст признан экспертами Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) критическим временем физического, умственного и поведенческого развития, которое создает основу для оставшейся части жизни человека [1, 2]. Реализация жизненных планов, в том числе профессиональная подготовка, стремление к социальному развитию, создание семьи и рождение детей, то есть именно те важные факторы, которые определяют будущее развитие страны, зависят от уровня здоровья подросткового и молодого поколения [3, 4]. Несмотря на высокую уязвимость и определяющую роль указанного периода жизни, имеются сравнительно ограниченные сведения по поводу состояния здоровья подростков разных стран, что свидетельствует о недостаточном внимании службы здравоохранения к проблемам охраны здоровья подросткового возраста, на что также указывается в публикациях ВОЗ [5, 6]. Поверхностные высказывания отдельных авторов, касающихся здоровья подростков, часто включают лишь показатели, которые обычно сосредоточены на темах, отражающих сексуальное и репродуктивное здоровье [7, 8]. Эксперты ВОЗ подчеркивают, что подростковый возраст крайне важен для здоровья молодых в будущем и призывают уделять им огромное внимание, так как именно в этом возрасте «впервые проявляются многие хронические заболевания и приобретаются дурные привычки, которые будут влиять на благополучие человека в последующие десятилетия» [9]. В настоящее время появилось множество новых инициатив, затрагивающих здоровье подростков, такие как: Комиссия Lancet по здоровью и благополучию подростков (The Lancet Commission on Adolescent Health and Wellbeing) [2], Глобальные ускоренные действия ради здоровья подростков (the Global Accelerated Action for the Health of Adolescents) [1], Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (the Global Strategy for Women's, Children's, and Adolescents' Health 2016–2030 гг.) [10] и Обратный отсчет до 2030 года (Countdown to 2030) [11] представляющие собой важный шаг в подчеркивании значения подросткового периода. Одновременно Детский Фонд ООН (ЮНИСЕФ) сделал благополучие подростков одним из приоритетов [12]. Материалы исследований последних десятилетий свидетельствуют о том, что и сегодня сохраняется негативная тенденция снижения уровня здоровья подростков с ежегодным увеличением заболеваемости по обращаемости на 2-4% [13-15].

Согласно постановлениям и законам Азербайджанской Республики в стране осуществляется подготовка квалифицированных рабочих кадров, обучающихся в системе среднего и начального профессионального образования, соответствующая требованиям современной экономики и с соблюдением охраны здоровья лиц подросткового возраста [16, 17]. Для учреждений профессионально-технического образования характерно

воздействие совокупности факторов риска (социального, поведенческого и производственного и др.), которые потенциально опасны для здоровья обучающихся подростков, и это выдвигает вопросы по решению ряда неотложных задач, направленных на сохранение здоровья будущего трудового потенциала как первоочередной задачи. [18-20]. Исследования ряда авторов указывают на наличие симптомов заболеваний, связанных с профессией у подростков [21-24]. Все это требует разработки и внедрения новых методических подходов по усовершенствованию и организации медицинской помощи, основанных на материалах исследований профилактических осмотров и анализа показателей состояния здоровья подростков в процессе освоения разных профессий, связанных с воздействием профессионально-производственных факторов [4].

**Цель исследования** – изучение заболеваемости учащихся для оценки динамики изменений состояния здоровья обучающихся за период начального профессионального обучения с дальнейшей разработкой профилактических мероприятий.

**Материалы и методы исследования.** Анализ общей заболеваемости подростков Азербайджана в динамике проводился по данным Государственного Комитета Статистики Азербайджанской Республики [25]. Для оценки состояния здоровья изучаемого контингента учащихся учреждений начального профессионального образования (НПО) был проведен комплексный медицинский осмотр, анкетирование по выявлению и распространенности жалоб на состояние здоровья в течение предшествующих анкетированию месяца и предыдущего года, а также анализ показателей хронической заболеваемости (по данным индивидуальных медицинских карт). Использована стандартизованная анкета, разработанная в НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В исследования включены 520 учащихся (I курс – 300 человек; II курс – 220 человек) начального профессионального образования гор. Баку в возрасте 16-18 лет. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью анализа результатов по программам электронных таблиц Microsoft Excel-2010 (Statistica 7.0), сформированных в соответствии с задачами проводимых исследований. Использовались параметрические методы вычислений и сравнений, проверка вариационного ряда на нормальность была проведена способом нормальной вероятностной бумаги. Вычислялись средняя ( $M$ ), стандартная ошибка средней ( $m$ ). Достоверность межгрупповых различий установлена вычислением  $t$ -критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** За период 2010-2019 гг. сохранялись негативные тенденции заболеваемости подростков 14–17 лет Азербайджанской Республики: так, рост общей за-

болеваемости по данным обращаемости составил 81,4 % ( $p < 0,005$ ) с 1524,6 до 2530,4, также наблюдался прирост по ведущим классам болезней: высокий прирост выявлен по новообразованиям (366,7%), болезням костно-мышечной системы и со-

единительной ткани (397,8%), болезням глаза и его придаточного аппарата (327,0%), болезням крови, кроветворных органов (161,3%), болезням органов пищеварения (132,8%), болезням мочеполовой системы (146,0%) и др. (Табл. 1)

Таблица 1

**Динамика общей заболеваемости подростков 14–17 лет по основным классам болезней, 2010–2019 гг., на 10000 соотв. населения**

Table 1

**Incidence rates in adolescents aged 14–17 years by the main disease categories, 2010–2019, per 10,000**

Классы болезней МКБ-10 / ICD-10 disease categories	Годы / Years		Прирост 2019/2010, % / Growth rate 2019/2010, %
	2010	2019	
Общая заболеваемость / All diseases	1524,6	2765,4	81,4*
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни / certain infectious and parasitic diseases	165,0	218,3	32,3*
Новообразования / neoplasms	0,6	2,8	366,7*
Болезни крови, кроветворных органов / diseases of the blood and bloodforming organs	49,3	128,8	161,3*
Болезни эндокринной системы / Diseases of the endocrine system	31,1	50,3	61,7*
Психические расстройства и расстройства поведения / mental and behavioural disorders	9,1	16,7	83,5*
Болезни нервной системы / diseases of the nervous system	32,3	72,6	124,8*
Болезни глаза и его придаточного аппарата / diseases of the eye and adnexa	46,3	197,7	327,0*
Болезни уха и сосцевидного отростка / diseases of the ear and mastoid process	31,5	73,6	133,7*
Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	36,5	78,0	113,7*
Болезни органов дыхания / diseases of the respiratory system	738,2	1082,9	46,7*
Болезни органов пищеварения / diseases of the digestive system	144,2	335,7	132,8*
Болезни кожи и подкожной клетчатки / diseases of the skin and subcutaneous tissue	56,5	88,4	56,5*
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани / diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	13,8	68,7	397,8*
Болезни мочеполовой системы / diseases of the genitourinary system	47,6	117,1	146,0*
Беременность, роды и послеродовой период / pregnancy, childbirth and the puerperium	6,3	4,6	-27,0
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин / injury, poisoning and certain other consequences of external causes	99,7	196,3	96,9*

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Note: \* – differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

Изучение показателей заболеваемости учащихся НПО по материалам индивидуальных медицинских карт за последние 2 года выявило, что по сравнению с 2013 годом в 2014 году отмечается прирост по многим болезням; так, по болезням органов дыхания прирост составил 8,2% (с 6,22% до 6,73%); заболеваемость костно-мышечной систе-

мы увеличилось на 3,8% (с 2,11% до 2,19%); болезни глаз и придаточного аппарата увеличились на 9,9% (с 1,21% до 1,33%). Выявлен рост числа заболеваний органов пищеварения на 18,5%, болезней нервной системы 9,1%, болезни системы кровообращения на 2,2%, мочеполовой системы – 7,0% (Таблица 2).

**Динамика заболеваемости подростков учреждений НПО  
по данным индивидуальных медицинских карт (520 карт)**

Table 2

**Dynamics of the incidence of adolescents in primary vocational training institutions  
according to individual medical records (520 records)**

Классы болезней МКБ-10 / ICD-10 disease categories	2013 г. / у.	2014 г. / у.	Прирост 2014/2013, % / Growth rate 2014/2013, %
Болезни эндокринной системы / Diseases of the endocrine system	0,6	0,6	0,0
Болезни нервной системы / diseases of the nervous system	1,10	1,20	9,1
Болезни глаза и его придаточного аппарата / diseases of the eye and adnexa	1,21	1,33	9,9
Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	0,93	0,95	2,2
Болезни органов дыхания / diseases of the respiratory system	6,22	6,73	8,2
Болезни органов пищеварения / diseases of the digestive system	2,49	2,95	18,5
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани / diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	2,11	2,19	3,8
Болезни мочеполовой системы / diseases of the genitourinary system	1,57	1,68	7,0

Анализ комплексных медицинских осмотров подростков первых и вторых курсов учреждений НПО позволил выявить распространенность хронической патологии среди подростков. Так, общая патологическая поражённость (ПП) учащихся составляет 18,86%. Как видно из представленной таблицы 3 наиболее распространёнными заболеваниями яв-

лялись болезни глаз и его придаточного аппарата 2,85%, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ 2,72%, болезни нервной системы 2,56%, болезни органов пищеварения 2,49% болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани 2,41%, болезни системы кровообращения 2,13%, болезни органов дыхания 2,1%.

Таблица 3

**Структура показателей заболеваемости учащихся НПО по данным медицинских осмотров (в %)**

Table 3

**The structure of disease prevalence among students of primary vocational education  
institutions based on the results of health check-ups (%)**

Классы болезней МКБ-10 / ICD-10 disease categories	Всего / total	I курс/ I course	II курс/ II course	Прирост, % / Growth rate, %
Всего / Total	18,86	8,56	10,31	20,4
Болезни эндокринной системы / Diseases of the endocrine system	2,72	1,35	1,37	1,5
Болезни нервной системы / Diseases of the nervous system	2,56	1,05	1,51	43,8
Болезни глаза / Diseases of the eye and adnexa	2,85	1,34	1,52	13,4
Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	2,13	1,06	1,08	1,9
Болезни органов дыхания / diseases of the respiratory system	2,1	1,05	1,05	0,0
Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	2,49	1,03	1,46	41,7
Болезни костно-мышечной системы / Diseases of the musculoskeletal system	2,41	1,05	1,36	29,5
Болезни мочеполовой системы / diseases of the genitourinary system	0,82	0,39	0,44	12,8

При сопоставлении различий между изучаемыми группами было выявлено, что по сравнению с I курсом во второй год обучения встречаемость заболеваний по некоторым классам болезней увеличивается; так увеличение отмечается по болезням нервной системы – на 43,8%, болезням органов пищеварения – 41,7%, болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани – 29,5%, болезням глаза и его придаточного аппарата – 13,4% и по болезням мочеполовой системы – на 12,8%. Причиной такого явления может быть неправильная врачебно-профессиональная ориентация подростков при выборе профессий и неправильный отбор абитуриентов на профессии с неблагоприятными условиями труда, когда имеющиеся функциональные отклонения под воздействием неблагоприятных условий профессиональной подготовки могут обостриться и перейти в хроническое состояние. Это говорит о недостаточной подготовке врачей-практиков, обслуживающих учащихся НПО, что влечет за собой недостаточно качественное медицинское обслуживание в плане профилактической работы по предупреждению ухудшения состояния здоровья лиц с функциональными нарушениями. Как показывают литературные данные, для полноценного удовлетворения потребностей подростков в здравоохранении в мире имеется нехватка медицинских ресурсов, необходимых для охраны и укрепления здоровья данного контингента. Создание эффективной глобальной рабочей силы по охране здоровья подростков с высококвалифицированными специалистами возможно путем внедрения оказания высокотехнологической медицинской помощи [26, 27].

Были также изучены особенности здоровья обучающихся в НПО в динамике обучения на основе анкетного опроса и анализа предъявляемых жалоб со стороны нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, костно-мышечной систем организма, органов чувств (зрение, слух) и других систем организма.

При оценке материалов анкетного опроса по частоте встречаемости жалоб на состояние здоровья также обращает на себя внимание тенденция повышения распространенности жалоб различного характера; так, на втором году обучения по сравнению с первым годом у учащихся имеет место достоверное увеличение частоты жалоб со стороны пищеварительной (в  $36,5 \pm 0,7\%$  случаев на 1-м году и  $39,8 \pm 0,9\%$  случаев на 2-м году,  $p < 0,05$ ), нервной ( $34,1 \pm 0,9\%$  случаев на 1-м году и  $39,1 \pm 0,9\%$  случаев на 2-м году,  $p < 0,05$ ), мочевыделительной ( $3,1 \pm 0,4\%$  случаев на 1-м году и  $6,6 \pm 0,7\%$  случаев на 2-м году,  $p < 0,01$ ), костно-мышечной системы ( $18,5 \pm 0,6\%$  случаев на 1-м году и  $20,1 \pm 0,5\%$  случаев на 2-м году,  $p < 0,05$ ), а также жалоб на аллергические реакции ( $27,3 \pm 0,7\%$  случаев на 1-м году и  $32,5 \pm 0,5\%$  случаев на 2-м году,  $p < 0,01$ ). По приросту жалоб за год обучения первое место занимали жалобы со стороны мочевыделительной системы (112,9%), далее, на втором месте были жалобы на кожные заболевания (24,2%), на третьем - аллергические проявления (19,0%).

По данным анкетного опроса хронические заболевания имели 10,3% подростков, нарушения зрения - 22,1%; 29,9% учащихся отметили аллергические проявления; девушки в 2,5 раза чаще имели указанные отклонения; повторяющиеся жалобы отметили 20,2% подростков. Детализация опроса по конкретным жалобам показала, что число жалоб составляло 2,9 на 1 опрошенного, при этом у юношей – 2,4, а у девушек - 3,5. Первые места занимали жалобы, связанные с желудочно-кишечным трактом, раздражительность, костно-мышечной системой (боли в спине, ногах), слабость, боли в сердце. Индекс здоровья составлял в целом 23,8 и указывал на частоту ОРВИ у подростков. К часто болеющим относится каждый пятый учащийся.

Рассматривая распространенность жалоб в процессе трудового обучения с учетом осваиваемой профессии подростков, мы выявили достаточно высокую частоту жалоб различного характера у лиц, обучающихся в разных производственных условиях труда. Так, у операторов нефтегазодобычи при производственно-трудообучении по сравнению с средними данными отмечалась достоверно высокая частота встречаемости жалоб со стороны мочевыделительной системы, кожи и аллергических реакций, что можно связать с работой в открытых условиях в различные сезоны года, воздействием внешней температуры воздуха, высокой влажности, с наличием загазованности (углеводороды нефти, окись углерода, сероводород и др.), запыленности воздуха рабочей зоны, химических факторов в зависимости от состава нефти и газа, использования кислот и щелочей, поверхностно-активных веществ.

В учебно-трудообучительной деятельности плотника (выполнение работ по дереву) нами наблюдались аналогичные по частоте жалобы, как и у операторов нефтегазодобычи, что по-видимому, связано с воздействием микроклимата, органических растворителей (ацетон, толуол и др.), древесной пыли, при наличии физического напряжения, вынужденной рабочей позы «стоя» в условиях выполнения работы не только на закрытой, но и на открытой площадке.

У учащихся, обучающихся профессии ковроткач, отмечается высокая и частая распространенность жалоб со стороны нервной, костно-мышечной системы, кожи и зрения, что, по-видимому, связано с выполнением большого числа монотонных ручных операций в помещении при полусогнутом положении тела в позе «сидя» с характерным длительным зрительным напряжением, с наличием статических усилий, пылевым фактором.

Распространенные жалобы у швей-подростков с высокой достоверностью чаще выявлялись со стороны нервной, сердечно-сосудистой системы с частыми аллергическими реакциями. Они соотносятся с характерными для данной профессии особенностями: пребыванием в вынужденном положении «сидя» с наклоном туловища вперед, выполнением однообразных монотонных трудовых операций, совершаемым многочисленными движениями кистей и предплечья. Имеет место напря-

жение зрительного анализатора, запыленность с микробной обсемененностью воздушной среды рабочей зоны, с наличием шума и вибрации, которые оказывают негативное влияние на организм девушек, осваивающих профессию швей.

В отличие от вышеуказанных профессий, у подростков, обучающихся профессии повара, отмечаются более высокие показатели распространенности жалоб, относящихся к сердечно-сосудистой системе и аллергическим реакциям. Это может быть связано с характерными условиями трудового обучения в контакте с повышенными температурами воздуха, теплоизлучением нагретых поверхностей, повышенной влажностью, длительным положением в позе стоя, воздействием различных запахов и контактом с продуктами приготовления.

Нужно отметить, что аналогичные исследования по влиянию трудовой деятельности на здоровье подростков были проведены и в других странах (Иванов В.Ю. и соавт., 2017; Hanvold T.N. и соавт., 2016) [19, 21], однако в указанных работах не рассматривались различия в типе профессиональной деятельности и особенности жалоб в связи с данным аспектом, что было проделано в нашей работе, а также не анализировалось изменение частоты случаев в зависимости от длительности обучения.

**Выводы.** Вышеизложенное позволяет отметить, что, несмотря на непродолжительный контакт обучающихся с различными производственными факторами во время трудового обучения, неблагоприятные профессионально-производственные факторы риска могут быть причиной срыва регуляторных механизмов физиологической адаптации у лиц подросткового возраста, учитывая их снижение, наличие функциональных нарушений и хронической патологии у части обследованных. Полученные данные показали, что медицинские работники, обслуживающие учащихся учреждений НПО, не полностью представляют реальную картину состояния их здоровья. Диспансерный учёт ведётся в недостаточной мере, имеются нарушения в оформлении учетно-отчетной документации и соответственно лечебно-профилактические мероприятия по укреплению и сохранению здоровья молодых рабочих кадров не обеспечиваются в необходимом объеме.

В целях усовершенствования медицинского обслуживания учащихся учреждений НПО необходимо совершенствовать первичную профилактику заболеваний подростков, обучающихся рабочим профессиям путем создания единой системы профессиональной ориентации и медицинской консультации. Врачебно-профессиональная консультация на протяжении школьного и профессионального периода обучения является необходимо важным этапом медицинского обслуживания подростков для последующего трудоустройства и охраны здоровья.

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

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Автор не получал гонорар за исследование. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

## Литература / References

1. World Health Organization. Global Accelerated action for the health of adolescents (AA-HA!): Guidance to support country implementation. Geneva: World Health Organization. 2017. - 176p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512343>
2. Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS, et al. Our future: A Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *The Lancet*. 2016; 387: 2423e78. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00579-1
3. Шубочкина, Е.И. Охрана здоровья учащихся в организациях среднего профессионального образования в европейских странах (научный обзор) // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. - 2020. - № 4. - С.21-31. [Shubochkina EI. Ohrana zdorov'ya uchashchih'sya v organizatsiyah srednego professional'nogo obrazovaniya v evropejskih stranah (nauchnyj obzor) [Health protection in students of secondary professional institutions in European countries (review)]. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ya* [Issues of school and university medicine and health]. 2020; 4: 21–31. (In Russ.)].
4. Кучма В.Р., Шубочкина Е.И., Ибрагимова Е.И., и др. Условия формирования здоровья трудового потенциала: проблемы и пути решения // Медицина труда и промышленная экология. - 2017. - №8. - С. 50-54. [Kuchma VR, Shubochkina EI, Ibragimova EI, et al. Usloviya formirovaniya zdorov'ya trudovogo potentsiala: problemy i puti resheniya [Conditions for the formation of health of labor potential: problems and solutions]. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya* [Labor medicine and industrial ecology]. 2017; 8: 50–54. (In Russ.)].
5. Azzopardi PS, Hearps SJC, Francis KL, et al. Progress in adolescent health and wellbeing: Tracking 12 headline indicators for 195 countries and territories, 1990-2016. *Lancet*. 2019; 393:1101e18. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32427-9
6. World Health Organization. (2014). Health for the world's adolescents: a second chance in the second decade: summary. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112750>
7. United Nations. General Assembly. A/RES/71/313. Global indicator framework for the sustainable development Goals and targets of the 2030 Agenda for sustainable development. New York: United Nations. 2017. <https://unstats.un.org/sdgs/indicators/indicators-list>
8. Every Woman Every Child. Indicator and monitoring framework for the global Strategy for Women's, children's and adolescents' health 2016-2030. New York: United Nations. 2016. <https://www.everywomaneverychild.org/global-strategy>
9. WHO: adolescent and youth health is the key to the future well-being of countries. 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332104>
10. Kuruvilla S, Bustreo F, Kuo T et al. The Global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030): a roadmap based on evidence and country experience. *Bull World Health Organ*. 2016 May 1; 94(5): 398-400. DOI: 10.2471/BLT.16.170431
11. Countdown to 2030. Women's, Children's and adolescents' health. Published 2018. <http://countdown2030.org/>

12. Доклад о работе первой и второй очередной сессии и ежегодной сессии 2017 года Исполнительного Совета Детского Фонда Организации Объединенных Наций. Официальные отчеты, 2017 год, Дополнение № 14. – 2017. – 109 с. [Doklad o rabote pervoj i vtoroj ocherednyh sessij i ezhegodnoj sessii 2017 goda Ispolnitel'nogo Soveta Detskogo fonda Organizacii Ob»edinennyh Nacij. Oficial'nye otchety, 2017 god. Dopolnenie № 14. [Report on the first and second regular sessions and the 2017 annual session of the Executive Board of the United Nations Children's Fund. Official Records, 2017. Supplement No. 14]. 2017; 109 p. (In Russ.)]. <https://www.unicef.org/executiveboard/media/2401/file/2019-7-Rev1-Board%20report-RU-ODS>
13. Евстифеева Г.Ю., Лебедькова С.Е. Политика и стратегия профилактических программ и хронических неинфекционных заболеваний у школьников // Педиатрия. – 2011. - Том 90, № 1. – С.112-116. [Evstifeeva GYu, Lebed'kova SE. Politika i strategiya profilakticheskikh programm i hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij u shkol'nikov [Policy and strategy of preventive programs and chronic non-communicable diseases in schoolchildren]. *Pediatrics*. 2011; 90 (1): 112-116. (In Russ.)].
14. Ибрагимова Е.М., Шубочкина Е.И. Состояние здоровья и медико-социальные особенности подростков, обучающихся по разным формам профессиональной подготовки в колледжах // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. - 2013. - № 4. - С.22-26. [Ibragimova EM, Shubochkina EI. Sostoyanie zdorov'ya i mediko-social'nye osobennosti podrostkov, obuchayushchihsya po raznym formam professional'noj podgotovki v kolledzhah [The state of health and medical and social characteristics of adolescents studying in various forms of vocational training in colleges]. *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ya* [Questions of school and university medicine and health]. 2013; 4: 22-26. (In Russ.)].
15. Чернышева Н.В., Рзыанкина М.Ф. Совершенствование медико-социальной помощи учащимся в системе начального профессионального образования // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. - 2010. - № 1 (1). - С. 2-10. [Chernysheva NV, Rzyankina MF. Sovershenstvovanie mediko-social'noj pomoshchi uchashchimsya v sisteme nachal'nogo professional'nogo obrazovaniya [Improvement of medical and social assistance to students in the system of primary vocational education]. *Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdravooxraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2010; 1: 2-10. (In Russ.)].
16. Государственная программа по развитию профессионально-технического образования в Азербайджанской Республике (2007-2012 гг). - 2013. – 13 с. [Gosudarstvennaya programma po razvitiyu professional'no-tehnicheskogo obrazovaniya v Azerbajdzhanskoj Respublike (2007-2012 gg) [State program for the development of vocational education in the Republic of Azerbaijan (2007-2012)]. 2013; 13 p. [https://azertag.az/ru/xeber/Gosudarstvennaya\\_strategiya\\_po\\_razvitiyu\\_obrazovaniya\\_v\\_Azerbajdzhanskoj\\_Respublike-109168](https://azertag.az/ru/xeber/Gosudarstvennaya_strategiya_po_razvitiyu_obrazovaniya_v_Azerbajdzhanskoj_Respublike-109168). (In Russ.)].
17. Закон Азербайджанской Республики об образовании от 19 июня 2009 года № 833-IIIQ. [Zakon Azerbajdzhanskoj Respubliki ob Obrazovanii ot 19 iyunya 2009 goda №833-IIIQ. [Law of the Republic of Azerbaijan on Education №833-IIIQ, 19 June 2009]. 2009. (In Russ.)]. [http://base.spinform.ru/show\\_doc.fwx?rgn=29005](http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=29005)
18. Кучма В.Р., Шубочкина Е.И., Янушанец О.И., и др. Оценка рисков здоровью учащихся профессиональных колледжей в зависимости от характера осваиваемых профессий // Гигиена и санитария. - 2019. - Т. 98. - № 11. - С.1257–1261. [Kuchma VR, Shubochkina EI, Yanushanec OI, et al. Ocenka riskov zdorov'yu uchashchihsya professional'nyh kolledzhej v zavisimosti ot haraktera osvaivaemyh professij [Assessment of health risks of students of vocational colleges depending on the nature of the professions being mastered]. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2019; 98 (11): 1257–1261. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-11-1257-1261
19. Иванов В.Ю., Шубочкина Е.И., Ибрагимова Е.М., и др. Сочетание учебы и трудовой деятельности в подростковом возрасте как фактор риска здоровью (Региональные аспекты) // Здоровье населения и среда обитания. - 2017. - № 8 (293). - С.36–39. [Ivanov VYu, Shubochkina EI, Ibragimova EM, et al. Sochetanie ucheby i trudovoj deyatel'nosti v podrostkovom vozraste kak faktor riska zdorov'yu (Regional'nye aspekty) [The combination of study and labour activity in adolescence as a risk factor for health (regional aspects)]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* [Public health and environment]. 2017; 8 (293): 36–39. (In Russ.)].
20. Кучма В.Р., Шубочкина Е.И., Ибрагимова Е.М. Приоритет факторов риска здоровью учащихся колледжей как основа профилактических программ // Медицина труда и промышленная экология. - 2017. - № 9. - С. 104. [Kuchma VR, Shubochkina EI, Ibragimova EM. Prioritet faktorov riska zdorov'yu uchashchihsya kolledzhej kak osnova profilakticheskikh program [Priority of health risk factors in college students as a basis for prevention programs]. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Medicine and Industrial Ecology]. 2017; 9: 104. (In Russ.)].
21. Hanvold TN., Lunde L-K, Koch M, et al. Multisite Musculoskeletal Pain Among Young Technical School Students Entering Working Life. 2016; 17: 82. DOI: 10.1186/s12891-016-0938-6
22. Hougaard MG, Winther L, Søsted S, et al. Occupational Skin Diseases in Hairdressing Apprentices — Has Anything Changed? *Contact Dermatitis*. 2015; 72 (1): 40-46. DOI: 10.1111/cod.12315
23. Foss-Skiftesvik MH, Winther L, Johnsen CR, et al. Incidence of Skin and Respiratory Diseases Among Danish Hairdressing Apprentices. *Contact Dermatitis*. 2017; 76 (3): 160-166. DOI: 10.1111/cod.12744
24. Samardžić T, Varnai VM, Bakotić M, et al. Skin Health and Safety at Work in Croatian Hairdressing Apprentices. *Contact Dermatitis*. 2016; 75 (1): 25-31. DOI: 10.1111/cod.12603
25. Children in Azerbaijan 2020. State Statistical Committee of the Republic of Azerbaijan. Official publication/ Statistical yearbook // Baku, 2021. – 752 p. [https://www.stat.gov.az/menu/6/statistical\\_yearbooks/?lang=en](https://www.stat.gov.az/menu/6/statistical_yearbooks/?lang=en)
26. Lee L, Upadhy K, Matson PA, Trent ME, et al. The Status of Adolescent Medicine: Building a Global Adolescent Workforce. *Int J Adolescent Medicine Health*. 2016; 28 (3): 233-243. DOI: 10.1515/ijamh-2016-5003
27. Golub SA, Arunakul J, Hassan AA. Global Perspective: Training Opportunities in Adolescent Medicine for Healthcare Professionals. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28 (4): 447-53. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000366

## КОМПЛАЕНС И СИМПТОМАТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

**ИВАНОВА МАРИНА АНДРЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2388-4174; врач-пульмонолог, центр респираторной медицины, ОГБУЗ «Клиническая больница №1», 214006, Россия, Смоленск, ул. Фрунзе, 40;

e-mail: zamedikus@yandex.ru

**ПУНИН АЛЕКСАНДР АЛЕКСЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-9883-8378; докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28, e-mail: 001e316@mail.ru

**ВАУЛИН СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-6944-6372; докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28, e-mail: sv\_vaulin@mail.ru

**Реферат. Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), как и алкоголизм, представляют значительную проблему в связи с широким распространением и медико-социальным бременем. **Цель исследования** — изучение влияния алкоголизма на уровень субъективных симптомов хронической обструктивной болезни легких у лиц с разным уровнем кооперации. **Материал и методы.** Обследовано 147 мужчин с диагнозом ХОБЛ в возрасте от 40 до 88 лет. Проведено: спирометрия, определение наличия и стадии алкогольной зависимости, определение уровня одышки по шкале mMRC, уровень бытового дискомфорта по САТ-тесту, толерантность к физической нагрузке в ходе шаговой пробы, определение уровня комплаенса по отечественному тесту приверженности терапии. **Результаты и их обсуждение.** Получена тенденция к недооценке своего состояния здоровья лицами с алкоголизмом II, III стадией. ХОБЛ III и IV степени ассоциировалась с выраженной клинической симптоматикой вне зависимости от наличия САЗ. Уровень комплаенса не сказался на отношении пациентов к симптомам ХОБЛ. Это свидетельствовало об отсутствии ассоциации заявленного высокого комплаенса с более критичным восприятием своего состояния этой категорией пациентов. **Выводы.** При работе с пациентами с хронической обструктивной болезнью легких I и II степени тяжести и сопутствующим алкоголизмом II и III стадии наблюдалось снижение информативности методик объективизации одышки и бытового дискомфорта. Выявлено отсутствие влияния высокого заявленного комплаенса на информативность методик объективизации симптомов хронической обструктивной болезни легких.

**Ключевые слова:** комплаенс, ХОБЛ, алкоголизм, одышка, САТ-тест

**Для ссылки:** Иванова, М.А. Комплаенс и субъективные симптомы хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сопутствующей алкогольной зависимостью / М.А. Иванова, А.А. Пунин, С.В. Ваулин // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.22—27. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).22-27

## COMPLIANCE AND SUBJECTIVE SYMPTOMS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PATIENTS WITH ALCOHOL DISEASE

**IVANOVA MARINA A.**, ORCID ID: 0000-0002-2388-4174; pulmonologist of the center of respiratory medicine «State clinical hospital №1», 214006, Russia, Smolensk, Frunze Str., 40,

e-mail: zamedikus@yandex.ru

**PUNIN ALEKSANDR A.**, ORCID ID: 0000-0001-9883-8378, D. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Smolensk State Medical University, 214019, Russia, Smolensk, Krupskay Str., 28,

e-mail: 001e316@mail.ru

**VAULIN SERGEY V.**, ORCID ID: 0000-0002-6944-6372; D. Med. Sci, professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy of the Faculty of Additional Professional Education of Smolensk State Medical University, 214019, Russia, Smolensk, Krupskay Str., 28, e-mail: sv\_vaulin@mail.ru

**Abstract. Introduction.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and alcohol disease submit a serious health-care problem due to their wide distribution and medical and social burden. **Aim.** The aim of the study was to reveal the impact of alcoholism on the level of COPD subjective symptoms in patients with different compliance. **Material and methods.** 147 men with COPD in the age of 40 – 88 years were examined. Spirometry criteria, mMRC, CAT, domestic questionnaire of adherence to therapy, 6-minutes walking tests were performed. The stage of alcohol disease was established. **Results and discussion.** We observed the trend to subjective COPD symptoms underestimation in patients with the II, III stages of alcohol disease. Alcohol disease performed no impact on subjective symptoms in patients with stages III, IV of COPD. The compliance level and subjective symptoms severity showed no interrelation in patients suffering from alcoholism. This emphasized the absent association between the high level of compliance and critical self-state perception in patients with concomitant diseases. **Conclusion.** The poor informativity of mMRC dyspnea scale and CAT-test was demonstrated in patients with mild and moderate COPD and severe alcoholism. The high level of compliance showed no impact on this tendency.

**Key words:** compliance, COPD, alcohol disease, dyspnea, CAT-test.

**For reference:** Ivanova MA, Punin AA, Vaulin SV. Compliance and subjective symptoms of chronic obstructive pulmonary disease in patients with concomitant alcohol disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 22—27. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).22-27

**В**ведение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современного здравоохранения в связи с широкой распространенностью, влиянием на продолжительность и качество жизни, а также значительным потреблением ресурсов здравоохранения [1]. Современные принципы оказания помощи в значительной степени предусматривают индивидуальный подход к пациенту. В частности, методики оценки субъективных проявлений ХОБЛ прочно внедрены в повседневную клиническую практику и служат критерием подбора терапии [2]. Самостоятельная работа с опросником предполагает влияние особенностей высшей нервной деятельности на результат. Критичность восприятия, когнитивные способности, волевые установки, готовность к кооперации во многом определяют конечный результат обследования больного.

Синдром алкогольной зависимости (САЗ) в свою очередь является заболеванием с генерализованным поражением внутренних органов, и в том числе центральной нервной системы [3, 4]. Как следствие, закономерно его влияние на клинические проявления ХОБЛ в рамках субъективных ощущений пациента, психологического восприятия своей болезни, искажения объективности ответов пациента на поставленные вопросы, связанные с одышкой и толерантностью к нагрузке. Принимая во внимание, что распространенность ХОБЛ в РФ составляет 668,4 на 100000 населения, а алкоголизма - 1344,11 на 100000 населения, вероятность сочетания этих заболеваний у одного пациента достаточно высока [1, 5]. На сегодняшний день вопрос о степени влияния САЗ на процесс диагностики ХОБЛ остается недостаточно изученным.

**Цель исследования:** изучение влияния алкоголизма на уровень субъективных симптомов хронической обструктивной болезни легких у лиц с разным уровнем комплаенса.

**Материалы и методы исследования.** В ходе выполнения работы было обследовано 147 мужчин с диагнозом ХОБЛ в возрасте от 40 до 88 лет (ME=62 [57;69] года), проживающих в Смоленской области, за исключением города Смоленска. Все участники оформили добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа рассмотрена этическим комитетом Смоленской государственной медицинской академии (протокол от 6.12.2013 года, замечания этического характера отсутствуют).

Объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) равный или выше 50% имели 102 пациента (69,3%, средний возраст 60 [56,00; 67,00] лет); FEV1<50% - 45 мужчин, средний возраст 63,00 [58,00; 69,00] года.

Распределение пациентов по стадиям САЗ проведено на основании критериев, изложенных в Национальных рекомендациях по наркологии (2016), стратификация по стадиям - с использованием международной классификации болезней 10-го пересмотра [5].

По результатам сформированы две группы пациентов для проведения сравнительного анализа

уровня симптоматики: первая включала пациентов с отсутствием алкогольной зависимости либо ее I стадией, демонстрировавших отсутствие либо наличие минимальных психопатологических изменений и составила контрольную группу (n=91 человек, 61,9%, средний возраст 63,00 [58,00; 71,00] года); вторая группа была представлена больными с сопутствующим САЗ II и III стадии, с широким спектром соматических, социальных, психоневрологических маркеров алкоголизма (n=56 человек, 38,1%, средний возраст 58,00 [52,00; 63,50] лет).

У 147 участников однократно при включении в исследование определены: субъективный уровень одышки по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета mMRC; уровень бытового дискомфорта, согласно CAT-тесту (COPD Assessment Test, CAT); а также толерантность к физической нагрузке в ходе выполнения теста с шестиминутной ходьбой (6MWT) как объективного показателя состояния здоровья [2]. Уровень комплаенса оценен у 147 пациентов по отечественному тесту приверженности терапии (ОТПТ) [6]. Пациентам предложено 4 вопроса с вариантами ответов, оцениваемых исследователем от 0 до 3 баллов, где 0 – наиболее вероятное несоблюдение режима терапии, 3 – максимально точное следование рекомендациям. Для анализа уровня симптоматики на фоне разной степени приверженности терапии пациенты распределены на 2 группы: лица с отсутствием или низкой приверженностью терапии - ОТПТ=0-6, 81 человек, 55,1%; и группа достаточно комплаентных больных - ОТПТ=6-12, 66 человек, 44,9%. Статистическая обработка произведена с помощью лицензионной программы SPSS 17. Для проверки гипотезы соответствия выборочных данных нормальному закону распределения использовался критерий  $\chi^2$  (Пирсона). В нашем случае все распределения носили ненормальный характер, поэтому для описания центральных тенденций вычислялась медиана (ME) и интерквартильный размах в виде 25% и 75%. При оценке долей биномиальных признаков (D) в совокупности применен непараметрический биномиальный критерий. Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки значимости различий частот - критерий  $\chi^2$  Пирсона (критерий Фишера) с поправкой Йетсена.

**Результаты и их обсуждение.** С целью оценки субъективных проявлений симптомов ХОБЛ проведена стратификация больных на группы в зависимости от уровня FEV1,% и САЗ. По отношению к алкоголю выделены подгруппы лиц с отсутствием алкоголизма и его I стадией (САЗ 0-I), и II и III стадиями САЗ (САЗ II-III). Для первой группы (САЗ 0-I) характерно отсутствие либо наличие минимальных психопатологических изменений, для второй - широкий спектр соматических, социальных, психоневрологических маркеров алкоголизма. По уровню бронхиальной обструкции проведено деление на две группы. В первую группу вошли 102 человека группы с FEV1  $\geq$  50% (средний возраст 60 [56,00;

67,00] лет). Из них развернутую клиническую картину алкогольной болезни (САЗ II и III стадии) имели 43 пациента (42%), 59 человек (58%) составили контрольную группу (САЗ 0-I).

Группа с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ ( $FEV_1 < 50\%$ ) состояла из 45 мужчин, средний возраст 63,00 [58,00; 69,00] года. Из них 13 пациентов (29%) страдали запущенной формой алкогольной зависимости (САЗ II и III стадий) и 32 человека (71%) с САЗ 0-I стадии составили контрольную группу.

Объективизация симптомов бронхиальной обструкции выполнена с применением опросников mMRC, CAT.

Для оценки влияния САЗ на субъективное восприятие ХОБЛ проведен сравнительный анализ доли больных с малосимптомным и полисимптомным течением заболевания ( $mMRC < 2$ ,  $CAT < 11$  и  $mMRC > 1$ ,  $CAT > 10$  соответственно) в группе с тяжелым алкоголизмом и контрольной группе. Результаты представлены на рисунке 1.

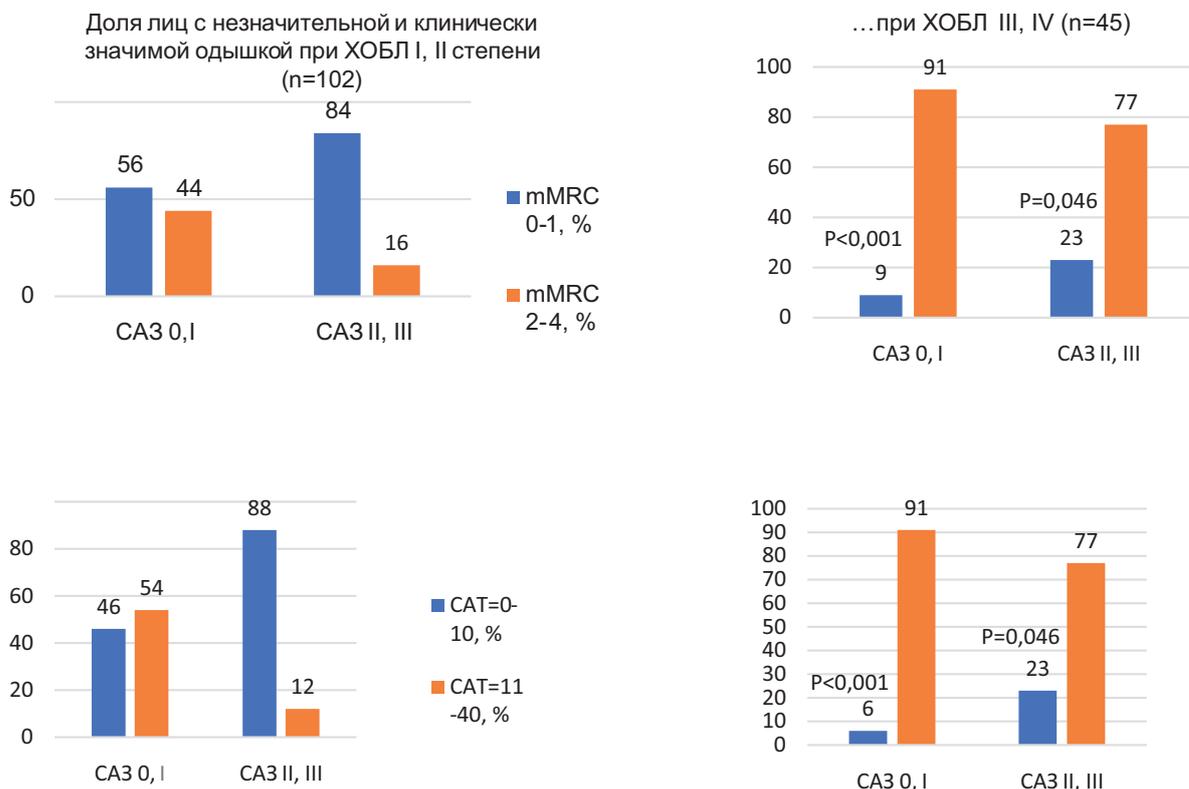


Рис. 1. Оценка субъективных симптомов пациентами с ХОБЛ на фоне сопутствующего САЗ  
Fig. 1. Subjective symptoms assessment in patients with COPD and concomitant alcoholism

У пациентов с  $FEV_1 \geq 50\%$  тяжелый алкоголизм преимущественно ассоциировался с незначительной одышкой либо ее отсутствием: среди лиц с САЗ II-III значимо преобладали больные с минимальным проявлением диспноэ, и их доля превышала таковую в контрольной группе САЗ 0-I ( $\chi^2 mMRC = 8,78$ ,  $p = 0,005$ ). Большинство обследованных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ демонстрировали выраженную одышку вне зависимости от наличия и стадии алкогольной зависимости. Аналогично большинство пациентов с  $FEV_1 \geq 50\%$  и САЗ II, III стадии отрицали влияние симптомов ХОБЛ на повседневную жизнь, в отличие от больных контрольной группы, где «полисимптомные» и «малосимптомные» больные распределились практически эквивалентно. Также доля лиц с  $CAT = 0-10$  была значительно выше среди пациентов с САЗ II-III по сравнению с группой контроля ( $\chi^2 = 19,54$ ,  $p < 0,001$ ). В случае

падения  $FEV_1$  ниже 50% большинство участников заявили о значительном ограничении бытовой активности вне зависимости от уровня алкоголизации.

Для уточнения аспектов клинической картины ХОБЛ и соответствия анкетной информации объективным данным рассмотрены показатели уровня одышки по шкале mMRC, влияния ХОБЛ на повседневную жизнь согласно CAT-тесту, а также расстояние, пройденное за 6 минут, как интегральный показатель состояния здоровья пациента на фоне алкоголизации. Поскольку характерной особенностью нашей выборки явилось выявление тяжелых форм САЗ у относительно молодых пациентов, возраст так же учитывался как возможный фактор модификации субъективного статуса.

Результаты анализа возраста, баллов по шкале mMRC и CAT-тесту, толерантности к физической нагрузке на фоне САЗ, представлены в табл. 1.

Возраст, бальная оценка по mMRC, CAT тестам и толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ на фоне алкоголизма, n = 147

Age, mMRC, CAT-test, 6 minutes walking test evaluation in patients with COPD and concomitant alcoholism

Параметры ME [25%; 75%]	FEV1 ≥ 50%, n = 102		p	FEV1 < 50%, n = 45		p
	CA30-I (n = 59)	CA3 II-III (n = 43)		CA30-I (n = 32)	CA3 II-III (n = 13)	
mMRC, баллы	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [0,00; 1,00]	0,001	3,00 [2,00; 3,00]	2,00 [2,00; 3,00]	>0,05
CAT-тест, баллы	12,00 [7,00; 22,00]	8,00 [3,00; 9,00]	<0,001	22,50 [18,00; 34,00]	24,00 [10,00; 36,00]	>0,05
6MWT, м	253,00 [178,45; 335,25]	286,20 [217,25; 327,15]	>0,05	165,20 [79,62; 230,50]	112,40 [96,20; 308,00]	>0,05
Возраст, лет	63,00 [58,00; 70,50]	58,00 [51,50; 62,50]	0,034	63,50 [60,00; 72,00]	60,00 [52,00; 66,00]	0,013

Пациенты с умеренной бронхиальной обструкцией (FEV1 ≥ 50%) при наличии CA3 II-III демонстрировали меньшую бальную оценку выраженности одышки, чем пациенты с CA3 0-I. Однако, при оценке дистанции, пройденной в ходе шаговой пробы, пациенты с CA3 II-III показали схожую с пациентами CA3 0-1 толерантность к физической нагрузке, несмотря на более молодой возраст и ожидаемое превосходство по переносимости нагрузочного теста. Полученные результаты свидетельствуют в пользу версии о влиянии алкогольной энцефалопатии на снижении критичности восприятия одышки. В большей степени тенденция прослеживалась при работе с CAT-тестом.

ХОБЛ III и IV степени ассоциировалась с выраженной клинической симптоматикой, вне зависимости от наличия CA3.

Учитывая, что кооперация — необходимое условие качественной диагностики, предпринято рассмотрение уровня субъективных симптомов ХОБЛ у лиц с разным уровнем комплаенса и стадией алкогольной болезни. Результаты тестирования с оценкой комплаенса по шкале ОТПТ показали пре-

обладание некомплаентных пациентов с ОТПТ = 0-6 балла (81 человек, 55%). Усредненные показатели приверженности терапии составили 0,00 [0,00; 6,00] в группе с CA3 II и III стадии, и 9,00 [6,00; 12,00] баллов в контрольной группе (p < 0,001). Среди лиц с CA3 II, III стадии (n = 56), демонстрировавших широкий спектр клинических симптомов алкоголизации, доля пациентов с низким уровнем кооперации (ОТПТ = 0-2 балла) значительно превышала таковую в контрольной группе пациентов с CA3 I стадии, либо не страдавших алкоголизмом (77% и 42% соответственно,  $\chi^2 = 17,19$ , p < 0,001).

Поскольку кооперация — необходимое условие качественной диагностики, предпринято рассмотрение уровня субъективных симптомов ХОБЛ у лиц с разным значением оценки комплаенса и стадией алкогольной болезни. Значения баллов mMRC, CAT-теста проанализированы среди пациентов с разным уровнем алкоголизации в группе лиц с низким комплаенсом (ОТПТ = 0-6 баллов, n = 81) и с высокой кооперативностью (ОТПТ = 6-12 балла, n = 66). Результаты представлены на рисунке 2.

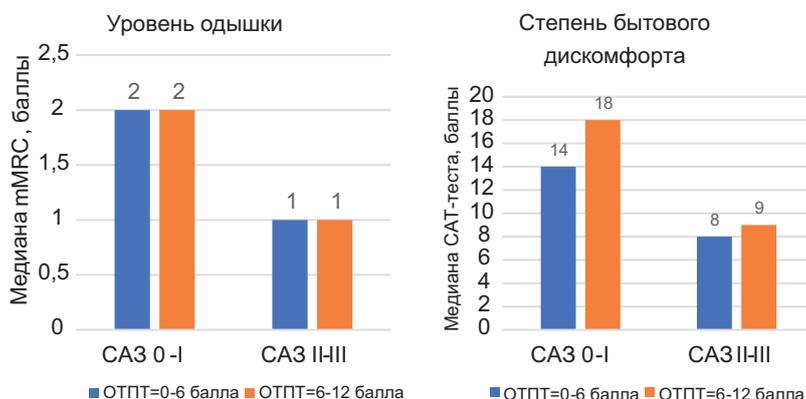


Рис.2. Уровень субъективной симптоматики ХОБЛ у пациентов с разным уровнем кооперативности на фоне алкоголизма, n = 147

Fig.2. Subjective COPD symptoms in patients with variative compliance index and concomitant alcoholism

При низком уровне кооперации (ОТПТ = 0-6 баллов) наблюдались снижение уровня одышки и ограничения привычной активности на фоне тяжелого алкоголизма: в группе контроля более половины пациентов демонстрировали наличие одышки ( $mMRC_{CA30-I} > 1$  балла) и ограничение бытовой активности ( $CAT_{CA30-I} > 10$ ), тогда как большинство лиц с САЗ II, III стадии заявили о бессимптомном течении ХОБЛ.

При заявленной высокой готовности к сотрудничеству (ОТПТ = 6-12 баллов) прослеживалась аналогичная закономерность – лица с тяжелым алкоголизмом демонстрировали меньший уровень симптомов при анкетировании: медианы CAT-теста составили 18 и 9 баллов, уровня одышки по шкале mMRC – 2 и 1 балл соответственно в группе контроля и в страте лиц с САЗ II, III стадии.

В проведенном исследовании получено, что алкогольная болезнь в своей манифестной форме ассоциировалась с ограниченными субъективными симптомами ХОБЛ I и II степени. В случае тяжелой и крайне тяжелой бронхиальной обструкции больные отмечали значимую одышку и ограничение привычной деятельности вне зависимости от сопутствующего САЗ: закономерное возрастание баллов mMRC, CAT-теста с падением уровня вентиляции ниже 50% наблюдалось как среди зависимых лиц, так и среди пациентов без САЗ или его начальной стадией. Это позволило говорить о тяжелой бронхиальной обструкции как о ведущем факторе, обуславливающим тяжесть состояния пациента.

На сегодняшний день накоплены данные о негативных последствиях алкоголизма на респираторный тракт курильщиков. Однозначных выводов относительно роста летальности на фоне приема алкоголя в ходе крупных исследований на сегодняшний день не получено [5, 7]. В нашем исследовании первичный анализ анкетных данных демонстрировал тенденцию к положительной оценке картины болезни лицами с ХОБЛ I, II степени и сопутствующим САЗ II-III. Большинство обследованных этой страты заявили как о минимальном уровне одышки ( $mMRC = 0-1$  балл в 84% случаев), так и об отсутствии значимого ограничения бытового дискомфорта ( $CAT = 0-10$  баллов в 88% случаев). Доля лиц с отсутствием симптомов по каждой шкале превышала аналогичные показатели в контрольной группе:  $mMRC = 0-1$  балл у 84% и 56% пациентов,  $CAT = 0-10$  баллов у 88% и 46% пациентов соответственно. Указанное соотношение формирует картину более благоприятного течения ХОБЛ на фоне САЗ, что соотносится с отдельными научными наблюдениями [8, 9].

При этом оценка толерантности физической нагрузки не показала увеличения пройденного за 6 минут расстояния на фоне тяжелого алкоголизма, ожидаемого в связи с молодым возрастом и отсутствием симптомов ХОБЛ — медианы дистанции в 6MWT составили 286,20 м для группы с САЗII-III, и 253,00м для группы с САЗ0-I. Таким образом, можно предполагать ухудшение соматического статуса лиц с алкогольной зависимостью, что соответствует выводам большинства крупных анализов [10].

Несоответствие объективных показателей и субъективной картины болезни свидетельствует в пользу недооценки пациентом тяжести своего состояния, снижения порога критического осмысления угрозы здоровью и жизни, что достаточно типично для лиц, подверженных алкоголизации.

Подобные нарушения высшей нервной деятельности зафиксированы в ряде работ, посвященных алкогольной энцефалопатии, связанной с токсическим воздействием метаболитов этанола на нейроны головного мозга [11, 14]. Описаны расстройства памяти, мышления, внимания, критичности в восприятии, в том числе своего состояния здоровья [4, 12]. Данные о структурно-функциональных основах изменений и соответствующих им модификациях поведения и восприятия, связанных с алкоголем, постоянно пополняются. Изучаются особенности церебрального кровоснабжения, аспектов алюминий-ассоциированной нейродегенерации, обмена тиамин и аммониевых соединений [13]. Характерные клинические проявления варьируют от умеренной когнитивной дисфункции при становлении зависимости до деградации личности на терминальной стадии САЗ, в том числе у молодых лиц [14]. Так же нельзя исключать, что причиной полученного результата является не только изолированное токсическое воздействие продуктов метаболизма этанола на головной мозг, но и сочетание его с когнитивными нарушениями, характерными для ХОБЛ.

Доказано, что лица с ХОБЛ чаще демонстрируют высокий уровень тревожности, снижение интеллектуальной активности, нарушение памяти и внимания, в основном в связи с нарушением газового состава крови [15]. Указанные явления – важная часть клинической картины, так как они имеют как медицинские последствия в виде высокого риска деменции, так и социальные – в связи с поведенческими девиациями [16]. В аспекте диагностики ХОБЛ эти факторы напрямую связаны с вероятностью получения релевантных анкетных данных.

Таким образом, причиной выявленных в ходе работы когнитивных нарушений может являться сочетание изучаемых нозологий, что потенциально способно привести к недооценке тяжести состояния, наблюдаемому в нашем исследовании.

Относительно пациентов с  $FEV1 < 50\%$  алкоголизация не оказывала существенного влияния на результаты анкетирования: как в группе с САЗ II-III, так и в контрольной страте преобладали лица с выраженной одышкой,  $mMRC > 1$  (77% и 91% соответственно) и значительным ограничением бытовой активности с  $CAT > 10$  (77% и 94%, соответственно). По всей вероятности, бронхиальная обструкция явилась ключевым фактором, определившим тяжесть состояния и характер субъективной картины болезни пациентов. Сопоставимые данные анкетирования и шаговой пробы при значительно более молодом возрасте пациентов с ХОБЛ III, IV степени и САЗ II-III стадии по сравнению с контрольной группой косвенно свидетельствовали в пользу ухудшения соматического статуса на фоне прогресса алкоголизма, что также соответствует имеющимся научным данным [17].

Вне зависимости от уровня алкоголизации прослеживался больший субъективный респираторный дискомфорт у лиц с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с группой с FEV1  $\geq$  50%, что согласуется с общепринятыми представлениями и свидетельствует о диагностической ценности методик.

Получено, что не зависимо от степени приверженности к лечению пациенты с САЗ II, III стадии демонстрировали меньший уровень диспноэ и бытового дискомфорта, связанного с ХОБЛ. Вне зависимости от уровня комплаенса, лица с тяжелой алкоголизацией имели результаты по САТ-тесту - на 6-9 баллов, по mMRC на 1 балл меньше по сравнению с контрольной группой. Ранее в ходе исследования получена тенденция к недооценке субъективных симптомов ХОБЛ больными с сопутствующим тяжелым алкоголизмом. Высокий уровень комплаенса не ассоциировался с более критичным восприятием своего состояния этой категорией пациентов.

**Выводы.** При работе с пациентами с хронической обструктивной болезнью легких I и II степени тяжести и сопутствующим алкоголизмом II и III стадии наблюдалось снижение информативности методик объективизации одышки и бытового дискомфорта.

Выявлено отсутствие влияния высокого заявленного уровня комплаенса на информативность методик объективизации симптомов хронической обструктивной болезни легких.

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

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

## Литература / References

1. *Khaltaev N.* GARD, a new way to battle with chronic respiratory diseases, from disease oriented programmes to global partnership. *J Thorac Dis.* 2017; 9 (11): 4676-4689. DOI:10.21037/jtd.2017.11.91
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guideline: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet] 2019. Dec, [accessed on 2019 Feb 11]. Available at: <http://www.goldcopd.com>
3. *Iranpour A, Nakhaee N.* A review of alcohol-related harms: a recent update. *Addict Health.* 2019; 11 (2): 129-137. DOI:10.22122/ahj.v11i2.225
4. *Kuźma E., Llewellyn DJ., Langa K.M., et al.* History of alcohol use disorders and risk of severe cognitive impairment: a 19-year prospective cohort study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2014; 22 (10): 1047-1054. DOI: 10.1016/j.jagp.2014.06.001
5. *Jargin S.* Alcohol Consumption in Russia and Some Aspects of Public Health. *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction.* 2016; 5 (1). DOI:10.5812/ijhrba.26617
6. *Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д.* Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике // Системные гипертензии. – 2014. – № 2. – С.13-16. [*Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD.* Otechestvennyy oprosnik priverzhennosti terapii: aprobatsiya i primeneniye v ambulatornoj praktike [Domestic questionnaire of adherence to therapy: testing and application in outpatient practice]. *Sistemnyye gipertenzii* [Systemic hypertension]. 2014; 2: 13-16. (In Russ.)].
7. *Wetherbee EE, Niewoehner DE, Sisson JH, Lindberg SM et al.* Self-reported alcohol intake and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10:1363-70. DOI: 10.2147/COPD.S86572
8. *Kaluza J, Harris HR, Linden A, Wolk A.* Alcohol consumption and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study of men. *Am J Epidemiol.* 2019; 188(5): 907-916. DOI: 10.1093/aje/kwz020
9. *Beulens JWJ, Franssen HP, Struijk EA, Boer JMA et al.* Moderate alcohol consumption is associated with lower chronic disease burden expressed in disability-adjusted life years: a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2017; 32 (4): 317-326. DOI: 10.1007/s10654-017-0247-x
10. *Scoditti E, Massaro M, Garbarino S, Toraldo DM.* Role of diet in chronic obstructive pulmonary disease prevention and treatment. *Nutrients.* 2019; 11 (6). DOI: 10.3390/nu11061357
11. *Davis BC, Bajaj JS.* Effects of alcohol on the brain in cirrhosis: beyond hepatic encephalopathy. *Alcoholism Clin Exp Res.* 2018; 42 (4): 660-667. DOI: 10.1111/acer.13605
12. *Tembo C, Burns S, Kalembo F.* The association between levels of alcohol consumption and mental health problems and academic performance among young university students. *PLoS One.* 2017; 12 (6): e0178142. DOI: 10.1371/journal.pone.0178142
13. *Ritz L, Segobin S, Lannuzel C, Laniepce A et al.* Cerebellar hypermetabolism in alcohol use disorder: compensatory mechanism or maladaptive plasticity? *Alcoholism Clin Exp Res.* 2019; 43 (10): 2212-2221. DOI: 10.1111/acer.14158
14. *Kim S., Kim Y., Park S.M.* Association between alcohol drinking behaviour and cognitive function: results from a nationwide longitudinal study of South Korea. *BMJ Open.* – 2016; 6 (4): e010494. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010494
15. *Franssen FME, Smid DE, Deeg DJH, Huisman M et al.* The physical, mental, and social impact of COPD in a population-based sample: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018; 28 (1): 30. DOI: 10.1038/s41533-018-0097-3
16. *Wang Y, Li X, Wei B, Tung T et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and dementia: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2019; 9 (2): 250-259. DOI: 10.1159/000496475
17. *Tanabe J, Yamamoto DJ, Sutton B, Brown MS et al.* Effects of alcohol and acetate on cerebral blood flow: a pilot study. *Clin Exp Res.* 2019; 43 (10): 2070-2078. DOI: 10.1111/acer.14173

## АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕЙ ДИНАМИКИ ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЖИТЕЛЕЙ СЕЛЬСКИХ РАЙОНОВ, СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩИХСЯ НА ПЛОДОВООВОЩЕВОДСТВЕ И ХЛОПКОВОДСТВЕ

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

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

**НАВРУЗОВ ЭРНАЗАР БОТИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3926-4471; канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Узбекистан, 100050, Ташкент, ул. Олтинтепа, 325, e-mail: navruzovernazar@mail.ru

**Реферат. Введение.** Изучение тенденций заболеваемости населения позволяет выработать стратегию по устранению неравенства в отношении здоровья между жителями сельских районов, ориентированных на разные отрасли сельского хозяйства. **Цель исследования** - сравнительная оценка и анализ многолетней динамики показателей общей заболеваемости сельского населения плодовоовощеводческого и хлопководческого районов. **Материалы и методы.** В работе проанализированы материалы статистической отчетности за два 5-летия (2007-2011 и 2014-2018 годы) Службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Ташкентской области по заболеваемости взрослого населения Бостанлыкского (плодовоовощеводческого) и Чиназского (хлопководческого) районов. Анализ общей заболеваемости населения по классам болезней проведен согласно МКБ-10. **Результаты и их обсуждение.** Динамические наблюдения выявили увеличение удельного веса 6-ти ведущих классов болезней (III, IV, IX, X, XI и XIV) в хлопководческом районе в 2014-2018 годы по сравнению с 2007-2011 годами ( $78,3 \pm 0,15$  против  $86,4 \pm 0,12\%$ ;  $p < 0,001$ ). Показатели заболеваемости 14 классов болезней из 17 зарегистрированных были почти в 2 раза выше в хлопководческом районе ( $p < 0,05-0,001$ ). Сравнительный анализ результатов в многолетней динамике свидетельствует о снижении общей заболеваемости сельского населения, более выраженного в плодовоовощеводческом районе. Выявленная корреляционная связь общей заболеваемости по 15 классам болезней с объемом используемых минеральных удобрений и пестицидов имела высокий уровень в хлопководческом районе. **Выводы.** Результаты подобного рода исследований позволяют своевременно выявлять причины превалирования определенных классов болезней и разрабатывать лечебно-профилактические мероприятия. Наблюдаемое снижение заболеваемости в исследуемых районах, по нашему мнению, является результатом проводимых полномасштабных реформ в системе здравоохранения на селе и реализации программы по сокращению применения пестицидов и минеральных удобрений.

**Ключевые слова:** заболеваемость, статистическая отчетность, многолетняя динамика, население сельских районов.

**Для ссылки:** Камилов, О.А. Анализ многолетней динамики общей заболеваемости жителей сельских районов, специализирующихся на плодовоовощеводстве и хлопководстве / О.А. Камилов, Р.Т. Камилова, Э.Б. Наврузов // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.28—35. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).28-35

## ANALYSIS OF THE LONG-TERM DYNAMICS OF THE GENERAL MORBIDITY AMONG RURAL RESIDENTS LIVING IN REGION SPECIALIZING IN HORTICULTURAL AND COTTON GROWING

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

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

**NAVUZOV ERNAZAR B.**, ORCID ID: 0000-0002-3926-4471; C. Med. Sci., Senior research worker for research of the Institute of Sanitation of Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent, 100050, Oltintepa str., 325, e-mail: navruzovernazar@mail.ru

**Abstract. Introduction.** The trends study of morbidity allows to develop the strategies to eliminate inequalities in health between residents of rural areas, specialized on different sectors of agriculture. **Aim.** Comparative assessment and analysis of long-term dynamics of general morbidity among rural residents of horticultural and cotton-growing regions. **Material and methods.** We conducted analysis the data of statistical reporting of two five-year periods (2007-2011 and 2014-2018). Systematically evaluated database of Sanitation, Epidemiology and Health care Departments of Tashkent Province included the morbidity of adult residents living in Bostanlyk (horticultural) and Chinaz (cotton growing) regions. The analysis of the general morbidity was carried out according to ICD-10. **Results and discussion.** Dynamic observations shown an increase of 6 leading classes of diseases (III, IV, IX, X, XI and XIV) in the cotton-growing region in 2014-2018 compared to 2007-2011 ( $78,3 \pm 0,15$  against  $86,4 \pm 0,12\%$ ;  $p < 0,001$ ). The morbidity rates of the 14 classes of diseases out of 17 registered were almost 2 times higher in the cotton growing region than in the horticultural region ( $p < 0,05-0,001$ ). Comparative analysis of the results in long-term dynamics show to a decrease in the general mor-

bidity which is more pronounced in the horticultural region. The revealed correlation between the general morbidity in 15 classes of diseases with the volume of mineral fertilizers and pesticides used had a high level in the cotton-growing region. **Conclusion.** The results of this kind of research make it possible to timely identify trends in the spread of diseases, the reasons for the prevalence of certain classes of diseases and develop preventive measures. In our opinion the decrease of morbidity rate in the studied regions - is the result of the ongoing large-scale reforms in the health care system in the rural areas including a program to reduce the use of pesticides and fertilizers.

**Key words:** morbidity, statistical reporting, long-term dynamics, rural residents.

**For reference:** Kamilov OA, Kamilova RT, Navruzov EB. Analysis of the long-term dynamics of the general morbidity among rural residents living in region specializing in horticultural and cotton growing. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 28–35. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).28-35

**Введение.** Для формирования эффективных направлений социально-демографической политики государства необходима достоверная статистическая информация о состоянии здоровья населения. Одним из критериев оценки состояния здоровья населения является заболеваемость. В связи с этим актуальным является изучение тенденций заболеваемости населения в целом, а также в отдельных группах: возрастных, половых, социальных, профессиональных, этнических, территориальных и др. [1, 2]. На сегодняшний день даже в развитых странах отмечается зависимость между показателями здоровья и регионом проживания. Заболеваемость сельского населения является предметом изучения многих исследователей. Большинство работ посвящены сравнительной оценке заболеваемости населения города и села, где указано, что заболеваемость выше среди жителей сельской местности [3, 4, 5]. Динамика показателей заболеваемости населения может информировать о текущих проблемах общественного здравоохранения и о качестве выполнения лечебно-профилактических мероприятий, а также выработать стратегию по устранению неравенства в отношении здоровья не только между городскими и сельскими жителями, но и между жителями сельских районов, ориентированных на разные отрасли сельского хозяйства [6].

Государственная сельскохозяйственная политика Узбекистана изменила свою стратегию с выращивания хлопка на агропродовольственный сектор. Количество применяемых удобрений в сельском хозяйстве республики в последние десятилетия почти в 2 раза превышало среднемировой уровень (233 против 141 кг/га), но с 2010 года наблюдается резкое снижение (в 4 раза) использования химических средств защиты растений и минеральных удобрений, связанное с диверсификацией сельскохозяйственных культур [7,8]. Регулярное поступление ядохимикатов и минеральных удобрений в объекты окружающей среды в результате сельскохозяйственной деятельности способствует попаданию их в организм человека и развитию различных заболеваний [9, 10].

**Цель исследования:** Сравнительная оценка и анализ многолетней динамики показателей общей заболеваемости сельского населения плодоовощеводческого и хлопкосеющего районов.

**Материалы и методы.** Проанализированы материалы о заболеваемости, представленные учреждениями здравоохранения в Службу санитарно-эпидемиологического благополучия и об-

щественного здоровья Ташкентской области, по форме 12-SSV «Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения», утвержденной 9 ноября 2007 года Государственным комитетом Республики Узбекистан по статистике.

Материалы включали показатели заболеваемости взрослого населения (18 лет и старше), проживающего в условиях Бостанлыкского (плодоовощеводческого) и Чиназского (хлопкосеющего) районов Ташкентской области.

Анализ заболеваемости проводился по основным классам болезней в динамике за два 5-летних периода (2007-2011 и 2014-2018 годы). Изучаемые районы находятся на территории страны с резко континентальным климатом, имели почти равный уровень социально-экономического развития, соответствовали национальной модели первичной медико-санитарной помощи в сельской местности согласно проектам «Здоровье-1» и «Здоровье-2», но были ориентированы на разные виды выращиваемых сельскохозяйственных культур [11].

Изучена общая заболеваемость (интенсивный показатель, рассчитанный на 10 тыс. человек), характеризующаяся общим числом случаев заболеваний, зарегистрированных в течение года, с учетом лиц, которым был установлен диагноз как впервые, так и при повторном обращении по поводу данного заболевания. Структура заболеваемости оценена по экстенсивному показателю, который представляет удельный вес отдельных заболеваний по отдельным классам болезней и нозологическим формам. Учитывали заболеваемость сельского населения болезнями 17 классов. Группировка отдельных заболеваний по нозологическим единицам и классам болезней приведена согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10). Для вычисления интенсивного и экстенсивного показателей на 10 тыс. населения были использованы статистические данные по среднегодовой численности населения 2-х обследованных районов за периоды 2007-2011 и 2014-2018 годы [12].

Обработка статистических данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. В работе проведен расчет стандартной ошибки ( $\pm$ ) относительных величин (частота, % и на 10 тыс. населения). Оценку статистической значимости различий между величинами плодоовощеводческого и хлопкосеющего районов проводили при помощи критерия Стьюдента.

та (t). Статистически значимыми принимали различия при  $p \leq 0,05$ , то есть имеющими вероятность случайной ошибки менее 5%. Для определения уровня взаимосвязи общей заболеваемости с количеством применяемых минеральных удобрений и пестицидов проведен расчет коэффициента корреляции (r). Корреляционную связь считали низкой (слабой) при значении коэффициента меньше 0,30, средней (умеренной) - от 0,30 до 0,70 и высокой (сильной), когда величина коэффициента была больше 0,70.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Среднегодовая численность сельского населения в Бостанлыкском районе колебалась от 93988 человек - в 2007 году до 110872 человек - в 2011 году и в среднем за 5 лет составляла 100277,8 человек, тогда как в Чиназском районе численность населения была ниже и варьировала от 74419 до 77238 человек, соответственно в 2007 и 2011 годах (в среднем за 5 лет - 76821,4 человек). В 2014-2018 годы численность сельского населения в Бостанлыкском районе увеличилась на 12,2% и в среднем составляла 112538,0 (от 108330 до 116029), а в Чиназском - на 3,8%, составляя 79742,6 (от 79118 до 80590) человек [12].

Анализ заболеваемости населения в разрезе двух сельских районов показал, что в 2007-2011 годах наиболее распространенными были болезни крови и кроветворных органов (III класс), которые занимали 1 место. Показатели заболеваемости этого класса болезней среди жителей плодородного района, в сравнении с хлопководческим, были выше в 1,1 раза:  $1466,1 \pm 11,17$  против  $1284,7 \pm 12,07$  случаев на 10 тыс. населения ( $p < 0,001$ ). Удельный вес болезней крови и кроветворных органов в плодородном районе в среднем составлял  $24,6 \pm 0,14\%$ , а в хлопководческом -  $18,8 \pm 0,14\%$  ( $p < 0,001$ ). Болезни крови и кроветворных органов, в основном, были представлены анемиями. Тогда как в период с 2014 по 2018 годы на первом месте были болезни системы кровообращения (IX класс), заболеваемость которыми в Чиназском районе была в 2,1 раза выше, чем в Бостанлыкском районе ( $2104,3 \pm 14,43$  против  $1003,4 \pm 8,96$  случаев на 10 тыс. населения;  $p < 0,001$ ). Удельный вес этого класса болезней в хлопководческом и плодородном районах в среднем составил, соответственно -  $27,1 \pm 0,16$  и  $25,8 \pm 0,13\%$  ( $p < 0,001$ ).

В течение 2007-2011 годов на 2 ранговом месте в общей структуре заболеваемости в исследованных районах находились болезни системы кровообращения (IX класс), заболеваемость которыми значительно различалась:  $1339,4 \pm 10,76$  против  $1155,1 \pm 11,53$  случаев на 10 тыс. населения ( $p < 0,001$ ) с удельным весом  $22,0 \pm 0,13$  против  $16,4 \pm 0,13\%$  ( $p < 0,001$ ), соответственно - в Бостанлыкском и Чиназском районах. Внутренняя структура болезней системы кровообращения была представлена нозологиями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными болезнями. Ретроспективный анализ динамики показателей заболе-

ваемости взрослого населения Республики Узбекистан показал, что с 2003 по 2013 годы по классу болезней системы кровообращения наблюдался стабильный рост; в структуре общей заболеваемости IX класс болезней традиционно занимал низкую 6-8 ранговую позицию, но по прогнозу авторов среди населения республики к 2020 году прирост общей заболеваемости этого класса болезней должен был составить 60% [13]. В 2014-2018 годах болезни органов дыхания (X класс) в обследованных районах занимали 2 ранговое место. В хлопководческом районе количество зарегистрированных случаев заболеваемости было в 3,3 раза больше, чем в плодородном (плодородном) ( $1984,2 \pm 14,12$  против  $601,0 \pm 7,08$  случаев на 10 тыс. населения;  $p < 0,001$ ) с превышением удельного веса в 1,5 раза ( $24,8 \pm 0,15$  против  $17,1 \pm 0,11\%$ ;  $p < 0,001$ ).

За период 2007-2011 годы у жителей обследованных районов на 3 месте зарегистрированы болезни органов дыхания (X класс), причем в Чиназском районе уровень заболеваемости был в 1,7 раза больше, чем в Бостанлыкском:  $1147,8 \pm 11,50$  против  $679,6 \pm 7,95$  случаев на 10 тыс. населения ( $p < 0,001$ ); удельный вес в общей структуре заболеваемости был равен  $15,9 \pm 0,13$  против  $11,3 \pm 0,10\%$  ( $p < 0,001$ ). Внутренняя структура X класса болезней в исследованных районах в основном была представлена хроническими фарингитами, назофарингитами, ринитами и синуситами, острыми бронхитами, пневмониями, хроническими болезнями миндалин и аденоидов. С 2014 по 2018 годы в Бостанлыкском районе болезни крови и кроветворных органов занимали 3 ранговое место, заболеваемость которыми в среднем составляла  $524,2 \pm 6,64$  случаев на 10 тыс. населения, удельный вес этого класса болезней был на уровне  $13,2 \pm 0,10\%$ . В этот же временной период в Чиназском районе на 3 месте были зарегистрированы болезни органов пищеварения (XI класс), которые характеризовались высоким уровнем заболеваемости ( $1115,7 \pm 11,15$  случаев на 10 тыс. населения) с удельным весом -  $14,3 \pm 0,12\%$ . Следует отметить, что в хлопководческом районе с удельным весом  $7,9 \pm 0,10\%$  и со средним показателем  $521,3 \pm 8,02$  случаев на 10 тыс. сельского населения XI класс болезней в 2007-2011 годах находился на 6 ранговом месте.

В течение всего анализируемого временного периода болезни органов пищеварения (XI класс) в Бостанлыкском районе находились на 4 месте: в 2007-2011 годах -  $589,1 \pm 7,44$  случаев на 10 тыс. населения с удельным весом в общей структуре заболеваемости равным  $9,4 \pm 0,09\%$  и в 2014-2018 годах -  $388,9 \pm 5,76$  случаев с удельным весом -  $10,7 \pm 0,09\%$  ( $p < 0,001$ ). Во внутренней структуре XI класса болезней в двух районах лидировали следующие нозологии: гастриты, дуодениты, хронические гепатиты, желчнокаменная болезнь, болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей, цирроз печени. В Чиназском районе на 4 месте в 2007-2011 годах были зарегистрированы болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ (IV класс), заболеваемость которыми

в среднем составляла  $810,0 \pm 9,84$  случаев на 10 тыс. человек. Тогда как в 2014-2018 годы в Чиназском районе на 4 месте были болезни крови и кроветворных органов (III класс):  $654,3 \pm 8,76$  случаев на 10 тыс. человек. В общей структуре заболеваемости населения хлопкосеющего района удельный вес IV класса болезней был равен  $10,3 \pm 0,11\%$ , а III класса -  $8,6 \pm 0,10\%$  - соответственно в первом и во втором анализируемых 5-летних периодах.

Определено, что 5-е ранговое место в общей структуре заболеваемости жителей Бостанлыкского района за 2007-2011 годы занимали болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ (IV класс) с уровнем заболеваемости  $394,0 \pm 6,14$  случаев на 10 тыс. населения и удельным весом -  $5,5 \pm 0,07\%$ . За анализируемый второй 5-летний период уровень заболеваемости болезнями IV класса снизился до 6-го рангового места и в Бостанлыкском районе составлял  $187,5 \pm 4,04$  случаев, а в Чиназском -  $371,0 \pm 6,69$  случаев на 10 тыс. населения ( $p < 0,001$ ). Внутренняя структура IV класса болезней в основном была представлена сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы. В изучаемые периоды болезни мочеполовой системы (XIV класс) в Чиназском районе и в 2014-2018 годах в Бостанлыкском районе занимали 5-е ранговое место. Число случаев заболеваемости данного класса болезней, рассчитанное на 10 тыс. населения, было выше в хлопкосеющем районе по сравнению с плодовоовощеводческим районом: в изучаемые первые пять лет - в 1,7 раза ( $629,6 \pm 8,76$  против  $373,6 \pm 5,99$ ;  $p < 0,001$ ), а во вторые пять лет - в 2,1 раза выше ( $532,4 \pm 7,95$  против  $251,5 \pm 4,67$ ;  $p < 0,001$ ). Удельный вес XIV класса болезней в 2007-2011 годах в Чиназском районе составлял  $9,1 \pm 0,10\%$ , а в Бостанлыкском -  $5,9 \pm 0,07\%$  ( $p$

$< 0,001$ ), тогда как удельный вес данного класса болезней в 2014-2018 годах в обследованных районах не имел различий ( $6,9 \pm 0,09$  и  $6,8 \pm 0,08\%$ ). Внутренняя структура болезней мочеполовой системы последовательно включала эрозию шейки матки, расстройства менструации, женское бесплодие, болезни почек, мочекаменную болезнь и патологию предстательной железы.

Таким образом, в общей структуре заболеваемости за изученные периоды наблюдения (2007-2011 и 2014-2018 годы) первые 6 ранговых мест стабильно занимали 6 классов болезней - III, IV, IX, X, XI и XIV классы, удельный вес которых в 2007-2011 годах в плодовоовощеводческом районе составлял  $78,8 \pm 0,13\%$ , а в хлопкосеющем -  $78,3 \pm 0,15\%$  ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что удельный вес наиболее часто встречающихся шести классов болезней во втором 5-летнем периоде в Бостанлыкском районе остался на том уровне, тогда как в Чиназском районе отмечен рост до  $86,4 \pm 0,12\%$  ( $p < 0,001$ ).

Годовые темпы прироста перечисленных шести классов болезней за два 5-летних периода в плодовоовощеводческом районе варьировали от  $+3,26$  до  $+27,21\%$ , а в хлопкосеющем - от  $+0,28$  до  $+83,46\%$ . В тоже время годовые темпы убыли перечисленных классов болезней составляли от  $-0,18$  до  $-79,57\%$  и от  $-1,08$  до  $-66,27\%$  - соответственно, в плодовоовощеводческом и хлопкосеющем районах. Средние уровни темпов прироста и убыли заболеваемости по классам болезней, определяющие динамику общей заболеваемости населения Бостанлыкского и Чиназского районов за два изученных периода представлены на рисунке. Приведенные данные свидетельствуют, что годовые темпы прироста общей заболеваемости по ведущим классам болезней выше в хлопкосеющем районе, а темпы убыли - в плодовоовощеводческом районе.

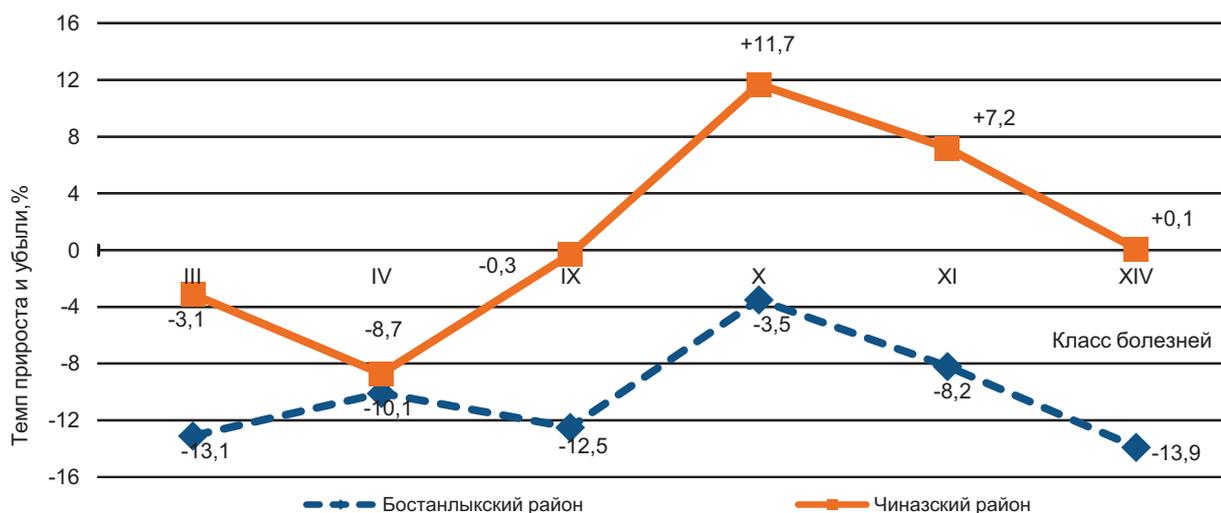


Рис. 1. Средние уровни темпов прироста и убыли общей заболеваемости по ведущим классам болезней за период 2007-2018 годы, %  
 Fig. 1. Average levels of growth and decline in general morbidity for the leading classes of diseases for the period 2007-2018, %

Сравнительный анализ общей заболеваемости плодоовощеводческого района за 2007-2011 и 2014-2018 годы, рассчитанной на 10 тыс. жителей, свидетельствовал о том, что с годами число случаев заболеваемости по подавляющему большинству классов болезней в среднем уменьшилось в 2 раза ( $p < 0,001$ ). Исключением являлись II и VII классы, по которым выявлен рост заболеваемости, соответственно - в 1,1 раза ( $42,5 \pm 2,05$  против  $47,7 \pm 2,04$  случаев новообразований;  $p > 0,05$ ) и в 1,8 раза ( $99,9 \pm 3,14$  против  $180,2 \pm 3,97$  случаев болезней глаза и его придаточного аппарата;  $p < 0,001$ ).

Динамические наблюдения показали, что для жителей хлопкосеющего района характерен спад уровня общей заболеваемости по десяти из 17 зарегистрированных классов болезней в среднем в 2 раза ( $p < 0,05-0,001$ ). В тоже время по II, V, VI, VII, IX, X и XI классам отмечен рост общей заболеваемости в среднем в 1,5 раза. Так, во втором 5-летнем периоде количество случаев новообразований увеличилось в 1,1 раза ( $66,6 \pm 2,80$  против  $69,3 \pm 2,94$ ;  $p < 0,05$ ), психических расстройств и расстройств поведения – в 1,1 раза ( $97,7 \pm 3,55$  против  $106,2 \pm 3,63$  случаев;  $p > 0,05$ ), заболеваний нервной системы – в 1,1 раза ( $196,5 \pm 5,01$  против  $225,7 \pm 5,26$  случаев;  $p < 0,001$ ), глаза и его придаточного аппарата – в 1,1 раза ( $148,4 \pm 4,36$  против  $167,8 \pm 4,55$ ;

$p < 0,01$ ), системы кровообращения - в 1,8 раза ( $1155,1 \pm 11,53$  против  $2104,3 \pm 14,43$ ;  $p < 0,001$ ), заболеваний органов дыхания – в 1,7 раза ( $1147,8 \pm 11,50$  против  $1984,2 \pm 14,12$ ;  $p < 0,001$ ) и пищеварения – в 2,1 раза ( $521,3 \pm 8,02$  против  $1115,7 \pm 11,15$  случаев на 10 тыс. населения;  $p < 0,001$ ).

Корреляционный анализ показателей заболеваемости по 17 классам болезней за 2007-2018 годы с параметрами, характеризующими объем применяемых минеральных удобрений и пестицидов на 1 гектар пахотной площади сельскохозяйственных угодий (в Чиназском районе – от 158 до 250,4 кг/га, в Бостанлыкском районе – от 89,6 до 133,6 кг/га [14] и их среднее количество на 1 жителя изученных районов, позволил выявить уровень положительных связей между ними (табл. 1).

В исследованных районах обнаружена малая связь в корреляциях I и XIX классов болезней с объемом используемых минеральных удобрений и ядохимикатов, так как величины коэффициентов были ниже статистически достоверного уровня. В хлопкосеющем районе по 11 классам болезней выявлен высокий уровень корреляционных связей с количественными показателями минеральных удобрений и пестицидов, тогда как в плодоовощеводческом районе сильная корреляционная связь была характерна лишь для болезней кожи и подкожной клетчатки.

Таблица 1

**Уровень корреляционных связей показателей заболеваемости с количеством применяемых минеральных удобрений и пестицидов в Бостанлыкском и Чиназском районах**

Table 1

**The level of correlations between morbidity indicators and the amount of applied mineral fertilizers and pesticides in Bostanlyk and Chinaz regions**

Класс болезней МКБ-10	Наименование нозологической группы болезни	Коэффициент корреляции	
		Бостанлыкский район	Чиназский район
I	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	0,17	0,15
II	Новообразования	0,43	0,62
III	Болезни крови и кроветворных органов	0,60	0,87
IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ	0,45	0,79
V	Психические расстройства и расстройства поведения	0,50	0,68
VI	Болезни нервной системы	0,54	0,81
VII	Болезни глаза и его придаточного аппарата	0,59	0,60
VIII	Болезни уха и сосцевидного отростка	0,44	0,45
IX	Болезни системы кровообращения	0,66	0,82
X	Болезни органов дыхания	0,52	0,75
XI	Болезни органов пищеварения	0,61	0,79
XII	Болезни кожи и подкожной клетчатки	0,72	0,79
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	0,52	0,72
XIV	Болезни мочеполовой системы	0,56	0,99
XV	Беременность, роды и послеродовой период	0,61	0,75
XVII	Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	0,36	0,71
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	0,19	0,03

Выявленная общая заболеваемость взрослого населения сельских районов Ташкентской области по шести последовательно доминирующим классам болезней (крови и кроветворных органов, системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения, мочеполовой и эндокринной систем, с суммарной долей около 80% в общей структуре заболеваемости), показала некоторое различие с заболеваемостью жителей сельских районов стран ближнего и дальнего зарубежья. Так, в Пензенской области России наибольшая частота заболеваемости приходилась на болезни органов дыхания, системы кровообращения, костно-мышечной системы, болезни глаза и его придаточного аппарата [15]. В структуре заболеваемости сельского населения Татарстана ведущие ранговые места занимали болезни органов дыхания, травмы и отравления, болезни системы кровообращения, костно-мышечной системы, органов пищеварения и мочеполовой системы. Суммарная доля этих шести классов заболеваний составляла около 75% в структуре всей заболеваемости сельского населения [16]. За последние два десятилетия заболеваемость болезнями органов дыхания среди взрослого населения в Татарстане имела тенденцию к увеличению [17].

Выявлена зависимость между заболеваемостью врожденными аномалиями, болезнями пищеварения и патологий эндокринной системы среди сельчан и площадью обработки земли пестицидами и минеральными удобрениями [18]. Результаты анализа почти 12 тысяч историй болезней пациентов сельских больниц Индии (2003-2013 годы) показали, что чаще регистрировались болезни системы кровообращения, затем - нервной системы, органов дыхания, пищеварения и мочеполовой системы, а также травмы и отравления [19]. Данные электронных медицинских карт за 2007-2013 годы почти 157 тысяч сельских жителей Нидерландов свидетельствуют о высокой распространенности патологий органов дыхания, психических расстройств, дерматологических болезней, заболеваний нервной и пищеварительной систем [20].

Сравнительный анализ общей заболеваемости взрослого населения обследованных нами сельских районов Ташкентской области указал на аналогичность полученных результатов исследований сельского населения Восточно-Казахстанской области, но с некоторыми вариациями ранговых мест ведущих классов болезней органов дыхания, мочеполовой и пищеварительной систем, кровообращения, системы крови и кроветворных органов [21]. Анализ заболеваемости сельского населения Алматинской области Казахстана отражает высокий уровень острых кишечных инфекций, патологий системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения на фоне снижения туберкулеза и онкологических заболеваний [22].

В обзорной статье журнала «Australian Journal of Rural Health» приводятся данные свидетельствующие о том, что наибольшее количество научных трудов, опубликованных в период с 2006 по 2012 годы в базе данных PubMed, были посвящены во-

просам психического здоровья, болезням системы кровообращения, онкологии, травмам, болезням эндокринной системы, расстройствам питания и нарушениям обмена веществ сельского населения Австралии [23]. По-нашему мнению, рост числа публикаций по отдельным нозологиям определяет современные тенденции заболеваемости и свидетельствует о региональных особенностях состояния здоровья населения.

По мнению многих исследователей, наблюдающиеся тенденции изменений в показателях заболеваемости среди сельского населения, обусловлены частотой обращаемости за медицинской помощью, уровнем доступности и качества медицинских услуг, уровнем профилактической и диспансерной работы, социально-экономическим статусом населения, выявляемостью заболеваний и полнотой учета, а также формированием ответственного отношения к собственному здоровью и здоровью окружающих. Особое значение имеют факторы, формирующие интегративные характеристики популяционного здоровья на селе [15, 18, 21].

**Выводы.** В общей структуре заболеваемости сельского населения Ташкентской области в 2007-2011 и 2014-2018 годы первые 6 ранговых мест стабильно занимали 6 классов болезней (III, IV, IX, X, XI и XIV), что представляет особый интерес для детального изучения причин их превалирования в исследованных районах. Динамические наблюдения за два 5-летних периода свидетельствовали об увеличении удельного веса ведущих классов болезней в хлопкосеющем районе:  $78,3 \pm 0,15$  против  $86,4 \pm 0,12\%$  ( $p < 0,001$ ).

Показатели заболеваемости жителей плодородно-овощеводческого и хлопкосеющего районов почти по всем изученным классам болезней имели достоверное различие ( $p < 0,05-0,001$ ), причем заболеваемость 14 классов болезней из 17 зарегистрированных была в среднем в 2 раза выше в хлопкосеющем районе.

Сравнительный анализ результатов в многолетней динамике свидетельствует о достоверном снижении в 2 раза уровня общей заболеваемости в плодородно-овощеводческом районе по всем классам болезней, за исключением новообразований, болезней глаза и его придаточного аппарата (II и VII классы). В хлопкосеющем районе наблюдалось снижение общей заболеваемости по десяти классам болезней, но несмотря на это, отмечался рост показателей в основном за счет заболеваний органов пищеварения, дыхания и системы кровообращения.

По подавляющему большинству зарегистрированных классов болезней выявлена умеренная и сильная связь общей заболеваемости с количественными показателями минеральных удобрений и пестицидов, используемых на 1 га пахотной площади, причем высокие уровни корреляционных связей характерны для хлопкосеющего района.

Снижение уровня общей заболеваемости, по-нашему мнению, является результатом проводимых полномасштабных реформ в системе здравоохранения.

нения сельских районов Узбекистана, и может быть связано с реализацией программы по сокращению применения химических средств защиты растений и минеральных удобрений.

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

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

## Литература / References

1. Стародубов В.И., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005-2012 годах // Медицина. - 2013. - №4. - С.1-32. [Starodubov VI, Leonov SA, Vaisman DSh. Analiz osnovnykh tendencij izmeneniya zaboлеваemosti naseleniya hronicheskimi obstruktivnymi boleznymi legkih i bronhoektaticheskoy boleznью v Rossijskoj Federacii v 2005-2012 godah [Analysis of the main trends in the incidence of chronic obstructive pulmonary diseases and bronchiectasis in the Russian Federation in 2005-2012]. Medicina [Medicine]. 2013; (4): 1-32. (In Russ.)].
2. Порада Н.Е. Общественное здоровье и здравоохранение: Курс лекций // Минск: ИВЦ Минфина, 2017. - 126 с. [Porada NYe. Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie: Kurs lekcij [Public health and health care: A course of lectures]. Minsk: IVC Minfina [Minsk: IVC of the Ministry of Finance]. 2017; 126 p. (In Russ.)].
3. Рылская Т.В., Шалыгина Л.С., Бедорева И.Ю., Иванинский О.И., Шаратов И.В., Финченко Е.А. Сравнительный анализ заболеваемости и смертности городского и сельского населения от болезней системы кровообращения в Новосибирской области // Социальные аспекты здоровья населения. - 2014. - Вып. 39, № 5 - 5 с. [Ryl'skaya TV, Shalygina LS, Bedoreva IYu, Ivaninsky OI, Sharapov IV, Finchenko EA. Sravnitel'nyj analiz zaboлеваemosti i smertnosti gorodskogo i sel'skogo naseleniya ot bolezney sistemy krovoobrascheniya v Novosibirskoj oblasti [Comparative analysis of morbidity and mortality of the urban and rural population from diseases of the circulatory system in the Novosibirsk region]. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of public health]. 2014; 39 (5): 5 p. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-zaboлеваemosti-i-smertnosti-gorodskogo-i-selskogo-naseleniya-ot-bolezney-sistemy-krovoobrascheniya-v-novosibirskoj-oblasti>
4. Pantyley V. Health inequalities among rural and urban population of Eastern Poland in the context of sustainable development. Ann Agric Environ Med. 2017; 24 (3): 477-483. DOI: 10.5604/12321966.1233905
5. Auchincloss AH, Hadden W. The health effects of rural-urban residence and concentrated poverty. J Rural Health. 2002; 18 (2): 319-336. DOI: 10.1111/j.1748-0361.2002.tb00894.x
6. Ziller E, Milkowski C. A Century Later: Rural Public Health's Enduring Challenges and Opportunities. Am J Public Health. 2020; 110 (11): 1678-1686. DOI: 10.2105/AJPH.2020.305868
7. Республика Узбекистан. Окончательный отчет по проекту: Развитие цепочки создания добавленной стоимости в секторе плодоовощеводства. 2019. [Respublika Uzbekistan. Okonchatel'nyj otchyot po projektu: Razvitiye cepochki sozdaniya dobavlennoy stoimosti v sektore plodoovoshchevodstva [Republic of Uzbekistan. Final Project Report: Development of the horticultural value chain]. 2019. (In Russ.)]. <https://openjicareport.jica.go.jp/pdf/12353710.pdf>
8. Узбекистан: Обзор результативности экологической деятельности. Женева. 2020. [Uzbekistan: Obzor rezultativnosti ekologicheskoy deyatel'nosti [Uzbekistan: Environmental Performance Review]. ZHeneva [Geneva]. 2020. (In Russ.)]. <https://uzbekistan.un.org/ru/download/53000/96936>
9. Mititelu-Ionuș O, Simulescu D, Popescu SM. Environmental assessment of agricultural activities and groundwater nitrate pollution susceptibility: a regional case study (Southwestern Romania). Environmental Monitoring Assessment. 2019; 191 (8): 501. DOI: 10.1007/s10661-019-7648-0
10. Wu J, Lu J, Wen X, Zhang Z, Lin Y. Severe Nitrate Pollution and Health Risks of Coastal Aquifer Simultaneously Influenced by Saltwater Intrusion and Intensive Anthropogenic Activities. Archives of Environmental Contamination and Toxicology. 2019; 77 (1): 79-87. DOI: 10.1007/s00244-019-00636-7
11. Национальная модель первичной медико-санитарной помощи в сельской местности. [Nacional'naya model' pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi v sel'skoj mestnosti [National model of primary health care in rural areas] (In Russ.)]. <http://www.med.uz/measure/projects/detail.php?ID=13363>
12. Портал открытых данных Республики Узбекистан. [Portal otkrytyh dannyh Respubliki Uzbekistan] (Open data portal of the Republic of Uzbekistan) (In Russ.)]. <https://data.gov.uz/ru/datasets/5971?dp-1-page=1>
13. Стожарова Н.К., Махсумов М.Д., Садуллаева Х.А., Шарипова С.А. Анализ заболеваемости населения Узбекистана болезнями системы кровообращения // Молодой учёный. - 2015. - №10. - С.458-462. [Stozharova NK, Makhsumov MD, Sadullaeva KhA, Sharipova SA. Analiz zaboлеваemosti naseleniya Uzbekistana boleznymi sistemy krovoobrascheniya [Analysis of the incidence of diseases of the circulatory system in the population of Uzbekistan]. Molodoy uchyonyj [Young scientist]. 2015; 10: 458-462.
14. Приходько В.Г., Нерозин С.А. Социально-экономическое и агроэкономическое обследование бассейнов рек Чирчик и Ахангаран // Ташкент. - 2005. - 115 с. [Prihod'ko VG, Nerozin SA. Social'no-ekonomicheskoe i agroekonomicheskoe obsledovanie bassejnov rek Chirchik i Ahangaran [Social-economic and agro-economic survey of the Chirchik and Akhangaran river basins]. Tashkent [Tashkent]. 2005; 115 p. (In Russ.)].
15. Чижикова Т.В. Медико-демографические особенности и заболеваемость сельского населения Пензенской области // Социальные аспекты здоровья населения. - 2011. - №1. - С.1-10. [Chizhikova TV. Mediko-demograficheskie osobennosti i zaboлеваemost' sel'skogo naseleniya Penzenskoj oblasti [Medical and demographic characteristics and morbidity of the rural population of the Penza region]. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of public health]. 2011; (1): 1-10. (In Russ.)].
16. Ягудин Р.Х., Рыбкин Л.И. Мониторинг состояния здоровья сельского населения // Бюллетень Национального научно-исследовательского института об-

- щественного здоровья имени Н.А. Семашко. - 2017. - №2. - С.82-86. [Yagudin RKh, Rybkin LI. Monitoring sostoyaniya zdorov'ya sel'skogo naseleniya [Monitoring the health status of the rural population]. Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni NA Semashko [Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after NA Semashko]. 2017; (2): 82-86. (In Russ.)].
17. Вафин А.Ю., Визель А.А., Шерпутовский В.Г., и др. Заболевания органов дыхания в Республике Татарстан: многолетний эпидемиологический анализ // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып.1. — С.24—31. [Vafin AYu, Vizel AA, Sherputovskiy VG, Lysenko GV, Kolgin RA, Vizel IYu, Shaymuratov RI, Amirov NB. Zabolevaniya organov dykhaniya v Respublike Tatarstan: mnogoletniy epidemiologicheskiy analiz [Respiratory diseases in tatarstan: perennial epidemiological analysis]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016; 9 (1): 24—31. (In Russ.)].
  18. Хамитова Р.Я., Мирсаитова Г.Т. Заболеваемость населения в условиях длительного умеренного применения пестицидов // Здравоохранение Российской Федерации. - 2014. - №1. - С.38-42. [Khamitova RYa, Mirsaitova GT. Zabolevaemost' naseleniya v usloviyah dlitel'nogo umerennogo primeneniya pesticidov [Morbidity of the population in conditions of long-term moderate use of pesticides]. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii [Healthcare of the Russian Federation]. 2014; 1: 38-42. (In Russ.)].
  19. Suvarna N Patil. A Ten Year Review of Diseases in Rural Diseases in Rural Konkan. Walawalkar International Medical Journal. 2014; 1: 39-43. <http://www.wimjournal.com/html/journal/images/C1.pdf>
  20. Van Dijk CE, Zock JP, Baliatsas C, Smit LAM, Borlée F, Spreeuwenberg P, Heederik D, Yzermans CJ. Health conditions in rural areas with high livestock density: Analysis of seven consecutive years. Environmental Pollution. 2017; 222: 374-382. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.12.023
  21. Оракбай Л.Ж., Омарова М.Н., Черепанова Л.Ю., Глубоковских Л.К. Тенденции изменения первичной заболеваемости сельского населения Восточно-Казахстанской области // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - № 6. - С.1135-1136. [Orakbai LZh, Omarova MN, Cherepanova LYu, Glubokovskikh LK. Tendencii izmeneniya pervichnoj zabolevaemosti sel'skogo naseleniya Vostochno-Kazahstanskoj oblasti [Trends in the primary morbidity of the rural population of the East Kazakhstan region]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2014; 6: 1135-1136. (In Russ.)].
  22. Ниязбекова Л.С., Сейдуанова Л.Б., Сайлыбекова А.К. Заболеваемость сельского населения по данным обращаемости // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. - № 10. - С.219-221. [Niyazbekova LS, Seyduanova LB, Saylybekova AK. Zabolevaemost' sel'skogo naseleniya po dannym obrashchaemosti [Morbidity of the rural population according to the data of the appealability]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016; 10: 219-221. (In Russ.)].
  23. Mendis K, Edwards T, Stevens W, McCrossin T. Bibliometric analysis on Australian rural health publications from 2006 to 2012. Australian Journal of Rural Health. 2014; 22 (4): 189-196. DOI: 10.1111/ajr.12122

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ СЕМЕЙ С ДЕТЬМИ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА В СРАВНЕНИИ С КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ СЕМЕЙ С НЕЙРОТИПИЧНЫМИ ДЕТЬМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА И ИНТЕРВЬЮ

**КУЗНЕЦОВА ИРИНА БОРИСОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-1553-7746 канд. социол. наук, доцент, Школа географии, наук о Земле и окружающей среде, Университет Бирмингема, Великобритания, e-mail: i.kuznetsova@bham.ac.uk

**МУХАРЬЯМОВА ЛАЙСАН МУЗИПОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-5016-6928, докт. полит. наук, профессор, заведующая кафедрой истории, философии и социологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: edu-prorector@kazangmu.ru

**САВЕЛЬЕВА ЖАННА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1465-0664, докт. социол. наук, доцент, кафедра общей и этической социологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, e-mail: gedier@mail.ru

**ГАРАПШИНА ЛЕЙЛЯ РАМИЛЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-4935-0808, канд. социол. наук, ассистент, кафедра истории, философии и социологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: miftahova89@mail.ru

**КУЗНЕЦОВ МАКСИМ СЕРГЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4891-9169, ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: qmaxksmu@yandex.ru

**Реферат. Введение.** Значительный рост числа людей с расстройствами аутистического спектра в настоящее время актуализирует изучение качества жизни семей воспитывающих детей с расстройствами аутистического спектра при сопоставлении с семьями нейротипичных детей. **Цель исследования** - выявление качества жизни семей с детьми с расстройствами аутистического спектра и сравнение с качеством жизни семей с нейротипичными детьми для определения уровня депривации. **Материал и методы.** В рамках исследования проведено: 1. Анкетирование родителей нейротипичных детей и детей с аутизмом на базе опросника The Beach Center on Disability at the University of Kansas «Концепция и методы измерения качества жизни семьи». Верификация данного инструмента обеспечена путем двойного перевода анкеты (английский – русский – английский), проведен пилотажный опрос родителей (N=112). Опрошено 109 родителей с нейротипичными детьми в 19 населенных пунктах РФ. 2. Полуструктурированные интервью с родителями детей с расстройствами аутистического спектра (N=40). Проведена процедура стандартизации, при которой ответы респондентов конвертированы в баллы по каждой субшкале путем вычисления среднего показателя. **Результаты и их обсуждения.** Опрос показал наличие комплекса проблем в доступности социальной и медицинской помощи, образования и обеспокоенности за безопасность, которые значительно ниже по сравнению с результатами опроса родителей нейротипичных детей. Сопоставление данных опроса с результатами интервьюирования родителей позволило выявить детальный опыт повседневности семей с детьми с расстройствами аутистического спектра. Весомые различия в обращении к медицинской помощи: 82,5 % родителей с нейротипичными детьми удовлетворены полученной медицинской помощью, у родителей детей с расстройствами аутистического спектра, этот показатель гораздо меньше – 64,3 %. Чуть более половины из них удовлетворены безопасностью дома, на работе, в школе и в районе проживания (42,9 % - удовлетворены, 9,8 % - полностью удовлетворены). Доля родителей нейротипичных детей, полностью удовлетворенных безопасностью составляет 28,4 %, удовлетворенных – 42,2 %. Большинство родителей поддерживают инклюзивное или интеграционное образование (предоставлялась возможность выбрать более одного ответа). 72,3 % считают наиболее эффективным образованием обучение детей с аутизмом в классах с детьми без инвалидности, чуть более половины (54,5 %) поддерживают интеграционное образование. Эффективным посчитали также обучение в специальных классах при общеобразовательных школах. 8,9 % родителей поддерживают надомное обучение. **Выводы.** Полученные данные показывают опасные тенденции маргинализации семей с детьми с расстройствами аутистического спектра по сравнению с семьями с нейротипичными детьми. Решение проблем социальной интеграции должно происходить с учетом показателей указанного неравенства как с точки зрения качества жизни как ребенка, так и его(ее) непосредственной семьи.

**Ключевые слова:** расстройство аутистического спектра, аутизм, качество жизни, инклюзивное образование, безопасность.

**Для ссылки:** Качество жизни семей с детьми с расстройствами аутистического спектра в сравнении с качеством жизни семей с нейротипичными детьми: результаты опроса и интервью / И.Б. Кузнецова, Л.М. Мухарьямова, Ж.В. Савельева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.36—43. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).36-43

## THE QUALITY OF LIFE OF FAMILIES WITH CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS IN COMPARISON WITH THE QUALITY OF LIFE OF FAMILIES WITH NEUROTYPICAL CHILDREN: SURVEY RESULTS AND INTERVIEWS

**KUZNETSOVA IRINA B.**, ORCID ID: 0000-0002-1553-7746 C. Soc. Sci., School of Geography, Earth and Environmental Sciences, University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, UK, e-mail: .kuznetsova@bham.ac.uk

**MUKHARYAMOVA LAISAN M.**, ORCID ID: 0000-0002-5016-6928, D. Polit. Sci., Professor, the Head of Department of History, Philosophy and Sociology of Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: edu-prorector@kazangmu.ru

**SAVELEVA ZHANNA V.**, ORCID ID: 0000-0003-1465-0664, D. Soc. Sci., Associate Professor, Department of General and Ethnic Sociology of Kazan Federal University, 420008, Russia, Kazan, Kremlyovskaya street, 18  
e-mail: gedier@mail.ru

**GARAPSHINA LEYLIA R.**, ORCID ID: 0000-0002-4935-0808, C. Soc. Sci., Assistant Professor, Department of History, Philosophy and Sociology of Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49,  
e-mail: miftahova89@mail.ru

**KUZNETSOV MAXIM S.**, ORCID ID: 0000-0002-4891-9169 Assistant Professor, Department of epidemiology and evidence-based medicine of Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49,  
e-mail: qmaxksmu@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** The significant increase in the number of people with autism spectrum disorders (ASD) today makes it relevant to study the quality of life of families raising children with ASD compared to families of neurotypical children. **Aim.** The aim of the study was to identify the quality of life of families with children with ASD and to compare it with the quality of life of families with neurotypical children to determine the level of deprivation. **Material and Methods.** The study involved: 1. A survey of parents of neurotypical children and children with autism, based on The Beach Center on Disability at the University of Kansas «Concepts and Methods for Measuring Family Quality of Life» questionnaire. Verification of this instrument was ensured by double translating the questionnaire (English-Russian-English), and a pilot survey of parents (N=112) was conducted. One hundred and nine parents of neurotypical children in 19 Russian cities were interviewed. 2. Semi-structured interviews with parents of children with ASD (N=40). We performed a standardization procedure in which the responses of the participants were converted into scores for each subscale by calculating the average score. **Results and discussion.** The survey showed a set of problems in the accessibility of social and medical care, education, and safety concerns that were significantly lower compared to the results of the survey of parents of neurotypical children. Comparison of the survey data with the results of parent interviews revealed detailed experiences of daily life for families with children with ASD. There were significant differences in seeking medical care: 82.5% of parents with neurotypical children are satisfied with the medical care they receive, while for parents of children with ASD, this figure is much lower - 64.3%. Slightly more than half are satisfied with home, work, school and neighborhood safety (42.9% satisfied, 9.8% completely satisfied). The proportion of parents of neurotypical children who are completely satisfied with safety is 28.4% and 42.2% who are satisfied. Most parents support inclusive or integrative education (they could choose more than one answer). 72.3% considered the most effective education for children with autism in classes with children without disabilities, a little more than half (54.5%) supported inclusive education. They also consider education in special classes in general schools to be effective. 8.9% of parents support home schooling. **Conclusion.** The findings reveal dangerous trends in the marginalization of families with children with ASD compared to families with neurotypical children. The solution to the problems of social integration must consider the indicators of these inequalities, both in terms of the quality of life of both the child and his/her immediate family.

**Keywords.** Autism spectrum disorder, autism, quality of life, inclusive education, safety.

**For reference:** Kuznetsova IB, Mukharyamova LM, Savelyeva JV, Garapshina LR, Kuznetsov MS. The quality of life of families with children with autism spectrum disorders in comparison with the quality of life of families with neurotypical children: survey results and interviews. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 36–43.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(2).36-43

**В**ведение. С момента вхождения термина «расстройства аутистического спектра» (РАС) в категориальный аппарат российской медицины [2] поле диагностики и сопровождения детей с РАС чрезвычайно противоречиво. После господства медицинской модели инвалидности, делающей акцент на физических отклонениях, в России происходит медленный переход к социальной модели инвалидности, делающей упор, прежде всего, на создание доступной среды и преодоление стигмы инвалидности в обществе. Одновременно с этим можно наблюдать разрушение монополии медицинского знания с патологоцентричным подходом в отношении расстройств аутистического спектра. На его место приходят новые практики вмешательства и сопровождения, которые начинают разделять некоторые профессиональные и родительские сообщества. Вместе с тем, как показало исследование, проведенное авторами этой статьи [3], состояние детей с РАС и их родителей еще весьма далеко от благополучного – родители испытывают трудности с получением адекватных социальных услуг буквально на всех этапах взросления ребенка – начиная с постановки диагноза, получения дошкольного и общего образования, заканчивая страхами и неудобством коммуни-

каций с социумом в публичном пространстве. В связи с этим было принято решение исследовать качество жизни семей с РАС и сравнить эти показатели с качеством жизни семей с нейротипичными детьми.

В России до настоящего времени не проводилось комплексных исследований качества жизни семей с детьми с РАС. Работы российских ученых направлены в основном на выявление особенностей отношений в семьях, имеющих детей с РАС [4, 5, 6], социальной интеграции детей с ограниченными возможностями [7], стилей семейного воспитания детей с РАС [8, 9], уровня эмоционального выгорания родителей [10].

Качество жизни – чрезвычайно емкое понятие. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), например, определяет качество жизни индивидуумов как «восприятие позиции в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которой они проживают и в отношении к их целям, ожиданиям, стандартам и опасениям» [11]. Методика ВОЗ включает в себя измерения физического здоровья и психологического состояния, уровня независимости, социальных отношений, личных убеждений. Вместе с тем, направленность данного инструмента на исследование индивидуальных показателей

качества жизни не позволяет оценить влияние семьи и социальной политики. В связи с этим было принято решение использовать The Beach Center on Disability at the University of Kansas как подход к изучению качества жизни семей с родителями с детьми с РАС FQOLS-2006. Как отмечают Summers et al., «исследования влияния детей с инвалидностью на семьи традиционно используют иную концептуализацию результатов, чем исследования интервенций и оценки программ» [12]. Преимущество шкалы оценки качества жизни The Beach Center заключается в том, что она позволяет одновременно оценить и влияние детей с инвалидностью на семьи, и оценку удовлетворенности различными социальными услугами, что чрезвычайно важно для разработки повышения доступности и эффективности этих услуг.

Создатели данного подхода определяют качество жизни семей как «условия, при которых реализуются потребности семьи, а члены семьи получают удовольствие от совместного проживания и имеют возможности заниматься тем, что для них важно» [13]. FQOLS-2006 концептуализируется с точки зрения девяти областей: здоровье семьи, финансовое благополучие, семейные отношения, поддержка со стороны других людей, поддержка со стороны служб, связанных с инвалидностью, влияние ценностей, карьера и подготовка к карьере, досуг и отдых. В каждом домене используются шесть различных индикаторов измерения (Важность, Возможности, Инициатива, Стабильность, Достижение и Удовлетворение), которые предоставляют исчерпывающую информацию о качестве жизни семьи.

Исследования, проведенные с применением этих инструментов в разных странах, показали более низкий FQOL в семьях с детьми с РАС по сравнению с семьями с обычно развивающимися детьми. Переменные, связанные с более низкой родительской удовлетворенностью, это поведенческие трудности ребенка, невозможность работы для матери и отсутствие социальной поддержки [14, 15]. Авторы другого исследования сделали вывод о том, что семейный доход и родительский стресс являются двумя значимыми предикторами качества жизни в семьях с детьми с РАС [16]. Важным является наблюдение о зависимости общей удовлетворенности семьи качеством жизни от оценки членами семьи доступности социальных услуг и профессиональная поддержка [17, 18, 19].

**Цель исследования.** Выявление качества жизни семей с детьми с РАС и сравнение с качеством жизни семей с нейротипичными детьми для определения уровня депривации.

**Материалы и методы.** Для количественного измерения качества жизни семьи с ребенком с РАС впервые в России применена разработанная The Beach Center on Disability at the University of Kansas концепция и методы измерения качества

жизни семьи. Шкала качества жизни семьи The Beach Center оценивает FQOL в пяти областях: семейное взаимодействие, воспитание детей, эмоциональное благополучие, физическое/материальное благополучие и поддержка, связанная с инвалидностью. Этот показатель включает в себя 25 вопросов с ответами, основанными на 5-балльной шкале оценки в диапазоне от «очень не удовлетворен» - 1 до «очень удовлетворен» - 5. При изучении мнения семьи об удовлетворенности качеством жизни в области внутренних взаимодействий шесть пунктов: например, «моя семья решает проблемы вместе»; в воспитании детей - шесть пунктов; например, «члены семьи помогают детям учиться быть независимыми»; в области эмоционального благополучия четыре пункта: например, «моя семья имеет поддержку, необходимую для снятия стресса»; в сфере физического / материального благополучия пять пунктов: например, «члены моей семьи имеют транспорт, чтобы добраться до тех мест, где они должны быть»; и для оценки поддержки, связанной с инвалидностью четыре пункта; например, «член моей семьи с особыми потребностями имеет поддержку, чтобы добиться прогресса дома».

Для обеспечения верификации инструмента был произведен двойной перевод анкеты (с английского на русский и обратно – с русского на английский), проведен пилотажный опрос родителей. В опросе приняли участие 112 родителей, проживающих в крупных, средних, малых городах и сельской местности, всего - 24 населенных пункта в различных регионах России. Для сравнения качества жизни было опрошено 109 родителей с нейротипичными детьми в 19 населенных пунктах РФ.

Полуструктурированные интервью зарекомендовали себя как очень действенная методика исследования повседневности и качества жизни семей с детьми с РАС [20]. Поэтому в рамках исследования были также проведены интервью с родителями детей с РАС (N=40). После получения данных опросов, была произведена процедура стандартизации, при которой ответы респондентов были конвертированы в баллы по каждой субшкале путем вычисления среднего показателя [1].

**Результаты и обсуждение.** Опрос показал наличие комплекса проблем в доступности социальной и медицинской помощи, образования и обеспеченности за безопасность, которые значительно ниже по сравнению с результатами опроса родителей нейротипичных детей. Сопоставление данных опроса с результатами интервьюирования родителей позволило выявить детальный опыт повседневности семей с детьми с РАС.

Родители детей с РАС выразили неудовлетворенность поддержкой, направленной на снижение уровня стресса (19,6 % - крайне не удовлетворены и 28,6 % - не удовлетворены) по сравнению с родителями нейротипичных детей (5,5 % и 10,1 %), что представлено на рисунке 1.

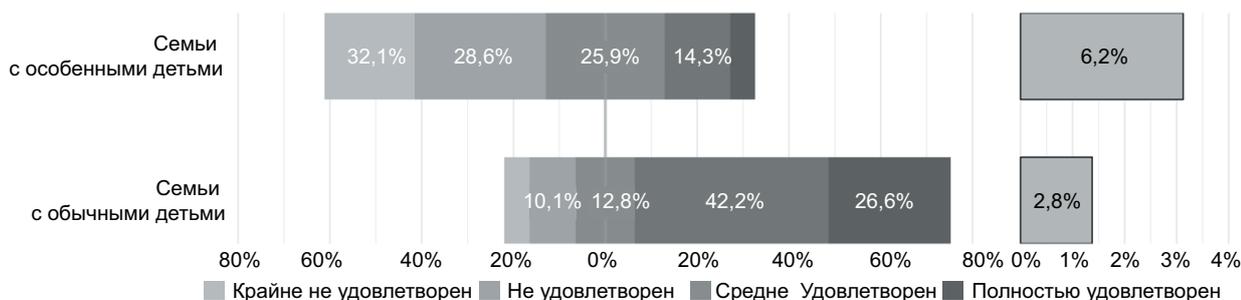


Рис. 1. Наличие поддержки у семьи, необходимой для снижения уровня стресса  
 Fig.1. Having family support needed to reduce stress levels

Родители детей с РАС чаще высказывали неудовлетворенность помощью со стороны в случае особых потребностей членов семьи (15,2 % крайне не удовлетворены и 18,8 % не удовлетворены, 42,9 % средне удовлетворены), в то время как семьи нейротипичных детей выразили меньшую обеспокоенность в данном вопросе (лишь 2,8 % крайне не удовлетворены, 9,2 % не удовлетворены и 17,4 % испытывают среднюю удовлетворенность).

Интервью показали, что появление ребенка с РАС нередко раскалывает семью, приводит к конфликтам и нередко к разводам. В результате женщины выступают главными агентами заботы о ребенке, что приводит к эмоциональному выгоранию. Также родители детей с РАС чаще высказывали неудовлетворенность помощью со стороны в случае особых потребностей членов семьи и неудовлетворенность взаимоотношениями с социальными работниками и медицинским персоналом, которые помогают детям с ограниченными возможностями (порядка одной четвертой опрошенных среди родителей детей с аутизмом 5,5 % среди родителей нейротипичных детей). Подобная неудовлетворенность связана с тем, что, как показали интервью с родителями, зачастую им приходится пройти долгий путь в поиске специалистов, кто не только сможет поставить правильный диагноз, но и опре-

делить необходимое сопровождение. Кроме того, наблюдается зависимость от включения родителей в общественные ассоциации и организации, которые позволяют ориентироваться в сложной системе организаций и услуг. Также немалое значение имеют и финансовые возможности семей, поскольку большая доля услуг по сопровождению и лого-терапии оказываются на платной основе.

Весомые различия также в обращении за медицинской помощью – если 82,5 % родителей с нейротипичными детьми, отвечая на утверждение «В моей семье принято обращаться за медицинской помощью, когда возникает такая необходимость», выразили удовлетворенность, то среди родителей детей с РАС, этот показатель гораздо меньше – 64,3 %. Еще больший разрыв показателей обращаемости к стоматологу – 83,5 % среди семей с нейротипичными детьми, и 58 % среди семей с детьми с РАС (рис.2). Это неоднократно было отмечено родителями в интервью, которые указывали на то, что дети с аутизмом испытывают непреодолимые страхи лечения зубов, и в условиях отсутствия бесплатных услуг полной анестезии для детей с РАС и отсутствия специального тренинга для стоматологов в лечении детей с аутизмом, семьи с низким доходом вынуждены надолго откладывать стоматологическое лечение детей.

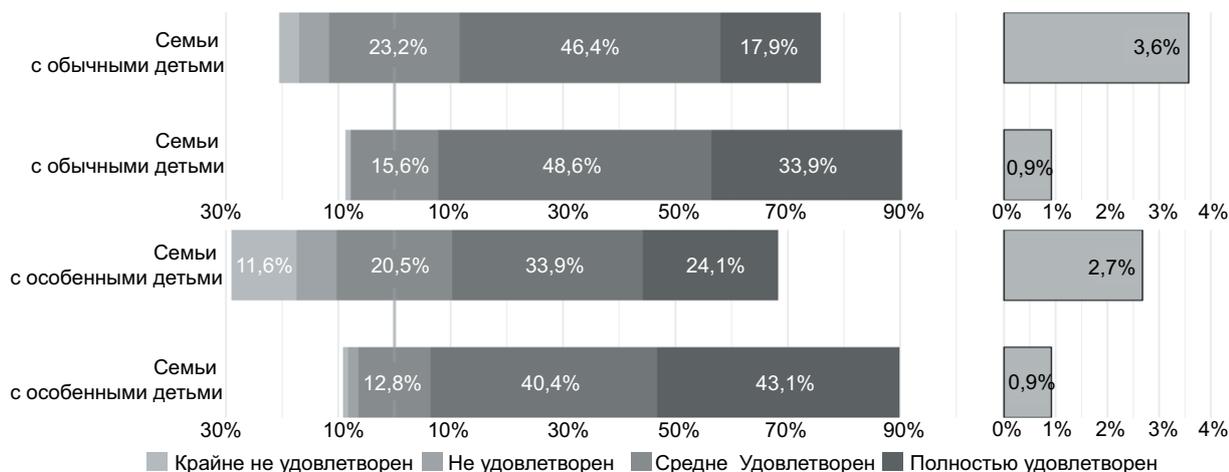


Рис.2. Степень обращения семей при необходимости за медицинской помощью и, в частности, к стоматологу  
 Fig.2. The degree of treatment of families, if necessary, for medical help and, in particular, to the dentist

Безопасность – другая сфера озабоченности семей с детьми с РАС. В целом, лишь чуть более половины из них удовлетворены безопасностью дома, на работе, в школе и в районе проживания (42,9 % - удовлетво-

рены, 9,8 % - полностью удовлетворены), в то время как среди родителей нейротипичных детей доля полностью удовлетворенных безопасностью составляет 28,4 % и тех, кто удовлетворен – 42,2 % (рис.3).

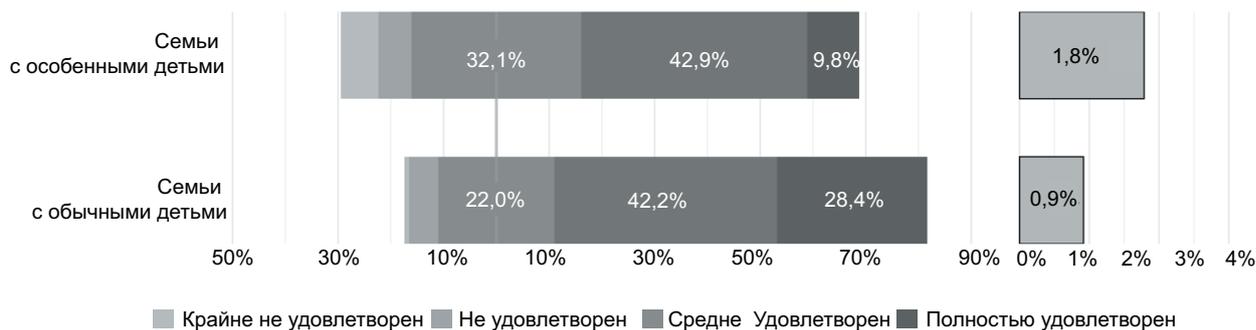


Рис.3. Уровень ощущения безопасности семьи дома, на работе, в школе и в районе проживания  
Fig.3. The level of feeling of family security at home, at work, at school and in the area of residence

Выход в город с ребенком с аутизмом зачастую представляет огромный стресс для родителей, которые испытывают стигматизацию со стороны окружающих, и вынуждены управлять собственными эмоциями и поведением ребенка, чтобы быть «признанными» в общественном пространстве. Другой проблемой безопасности выступает отсутствие доступной городской среды, на что указывали многие родители в интервью. Нейроразнообразие и следующие из него звуковые и зрительные особенности людей не учитываются при разработке городского дизайна [21].

В образовательной среде также большой разрыв. Как интервью, так и анкетный опрос показал невысокую степень удовлетворенности образованием детей. Так, отвечая на утверждение «Член семьи с ограниченными возможностями получает поддержку, чтобы достигать поставленных задач в школе», 25,9 % родителей указали на неудовлетворенность, 28,6 % выразили среднюю удовлетворенность, и 35,7 % - удовлетворенность, и лишь 6,3 % - полную удовлетворенность (рис. 4).

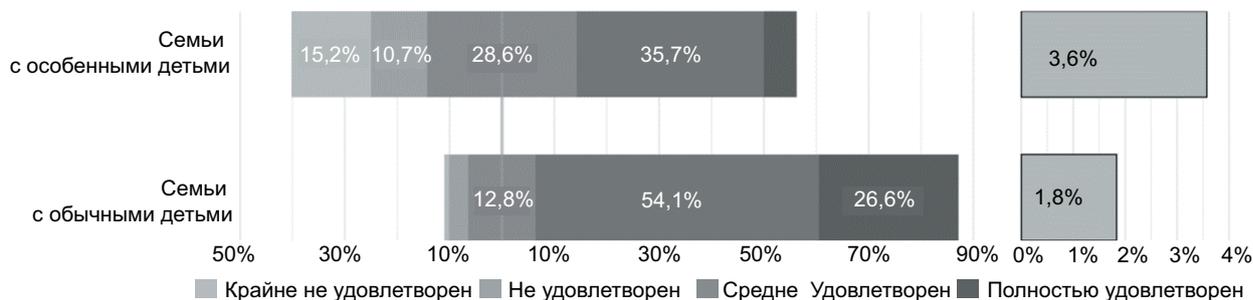


Рис.4. Наличие поддержки детей, необходимой для достижения поставленных задач в школе или на работе  
Fig.4. Availability of support for children necessary to achieve their goals at school or at work

В то же время лишь 4,6 % родителей с нейротипичными детьми выразили неудовлетворенность, 54,1 % - удовлетворенность, и 26,6 % - полную удовлетворенность. Интересно, что многие родители нейротипичных детей указали на то, что хорошо знакомы с другими людьми, которые участвуют в жизни их детей (48,6 % - удовлетворены и 27,5 % - полностью удовлетворены), в то время как эти показатели для родителей детей с аутизмом составляют 31,3 и 15,2 %.

На момент проведения опроса, чуть более одной четверти детей с РАС опрошенных родителей

обучались в общеобразовательных учреждениях вместе с нейротипичными детьми, 4,5 % находились на домашнем обучении в школах. Так называемое интеграционное обучение – специальные группы или классы для детей с РАС в общеобразовательных учреждениях посещали 33,8 % детей. Примерно такая же доля детей обучаются в заведениях для детей с ограниченными возможностями - 6,3 % детей обучались в детских садах компенсаторного типа и 25,9 % - в коррекционных школах (рис.5).

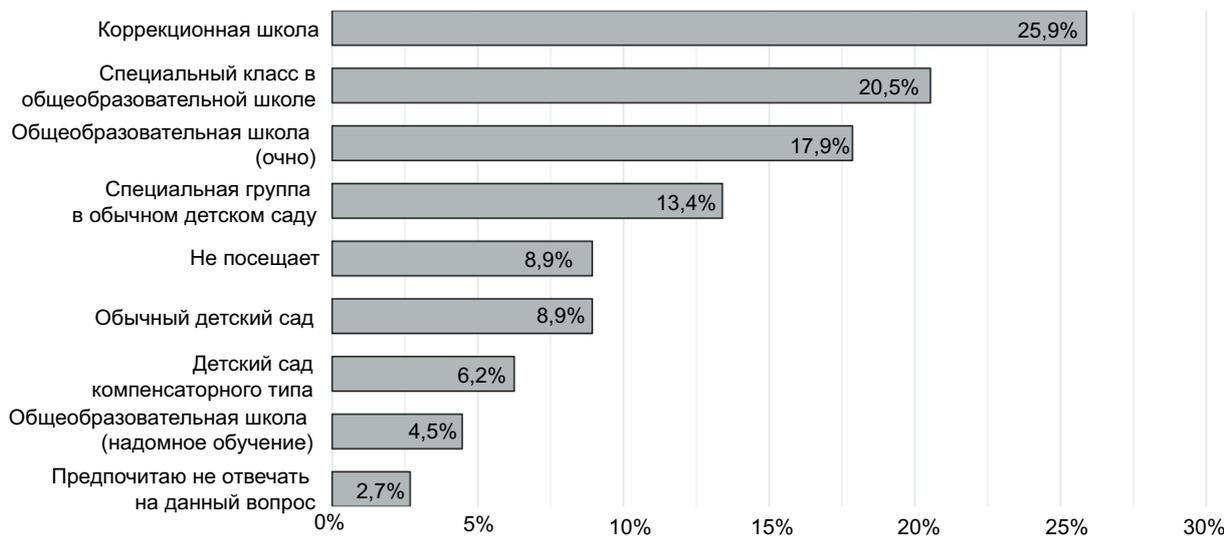


Рис.5. Образовательные учреждения, посещаемые ребенком  
Fig.5. Educational institutions attended by a child

Весьма тревожен факт, что 8,9 % детей с РАС не посещают образовательных учреждений, из них 8 детей в возрасте от 3 до 5 лет, 2 ребенка 6-12 лет, один ребенок от 13 до 18 лет, 1 ребенок 18 лет. Как интервью, так и анкетный опрос показали невысокую степень удовлетворенности образованием детей по сравнению с данными опроса родителей нейротипичных детей. Это связано как с отсутствием понимания со стороны образовательных работников, так и с низкой доступностью адекватных потребностям ребенка образовательных услуг.

Опрос показал, что большинство родителей поддерживают инклюзивное или интеграционное образование (предоставлялась возможность выбрать более одного ответа). Так, 72,3 % указали на то, что наиболее эффективным образованием выступает обучение детей с аутизмом в классах с детьми без инвалидности, чуть более половины (54,5 %) также поддерживают интеграционное образование, выражая мнение, что эффективным также может быть обучение в специальных классах при общеобразовательных школах. Вместе с тем, около одной пятой опрошенных считают, что обучение в коррекционных школах также может быть эффективно. 8,9 % родителей поддерживают надомное обучение. Интервью показали, что осторожность ряда родителей в поддержке инклюзивного образования определяется их недоверием к способностям школьной системы предоставлять детям современные методики и тьюторов в условиях слабого финансирования отрасли. В частности, в Альметьевске ресурсные классы поддерживаются за счет президентского гранта при отсутствии гарантий предоставления финансирования из других источников по окончании проекта [3, 22].

**Заключение.** По результатам исследования качество жизни семей с детьми с расстройствами аутистического спектра существенно отличается по всем критериям, включая здоровье, финансовое благополучие, безопасность, образование. Кроме того, в семьях с детьми с РАС существенно выше

уровень стресса и неудовлетворенность взаимодействием с социальными, медицинскими работниками.

Полученные данные показывают опасные тенденции маргинализации семей с детьми с РАС по сравнению с семьями с нейротипичными детьми. Решение проблем социальной интеграции должно происходить с учетом показателей указанного неравенства как с точки зрения качества жизни как ребенка, так и его(ее) непосредственной семьи.

Как представляется, данная методика оценки качества жизни семей с детьми с РАС может быть полезна для оценки и мониторинга деятельности поставщиков социальных услуг и выявления потребностей семей как в синхронном срезе для анализа социальной ситуации в настоящем, так и в диахронном – для исследования динамики социальных изменений и тенденций в сфере качества жизни семей и детей с РАС.

**Прозрачность исследования.** Материалы исследований получены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-00-01682 (18-00-01529). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

#### Литература / References

1. Beach Center on Disability. Family Quality of Life Scale. University of Kansas, Lawrence, KS. 2003; 5 p.
2. Мухарьмова Л.М., Савельева Ж.В., Кузнецова И.Б., Гарашина Л.Р. Аутизм в России: противоречивое поле диагностики и статистики // Журнал исследований социальной политики. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 437–450. [Muxaryamova LM, Savel'eva ZhV, Kuznetsova IB, Garapshina LR. Autizm v Rossii: protivorechivoe pole diagnostiki i statistiki [Autism in Russia: the

- contradictory field of diagnostics and statistics]. *Zhurnal issledovaniy social'noj politiki* [The Journal of social policy studies]. 2021; 19 (3): 437–450. (In Russ.).
3. *Савельева Ж.В.* отв. ред. Дети с расстройствами аутистического спектра: проблема социальной интеграции в контексте конвергенции биомедицинской и социогуманистической парадигмы знания: монография // Казань: Издательский дом «Меддок», 2021. - 272 с. [Savel'eva ZhV, ed. *Deti s rasstrojstvami autisticheskogo spektra: problema social'noj integracii v kontekste konvergencii biomedicinskoj i sociogumanisticheskoy paradigmy znaniya* [Children with autism spectrum disorders: the problem of social integration in the context of the convergence of the biomedical and socio-humanistic paradigm of knowledge]. Kazan': Meddok [Kazan: Meddoc]. 2021; 272 p. (In Russ.).]
  4. *Карвасарская И.Б.* Психологическая помощь аутичной семье // Психосоциальные проблемы психотерапии, коррекционной педагогики (спец. психология): материалы III съезда РПА и научно-практической конференции. – Курск, 2003. – С.20-23. [Karvasarskaya IB. *Psixologicheskaya pomoshh' autichnoj sem'e* [Psychological assistance to an autistic family]. Psixosocial'ny'e problemy' psixoterapii, korrekcionnoj pedagogiki (special'naya psixologiya): materialy' nauchno-prakticheskoy konferencii [Psychosocial problems of psychotherapy, korrekcionnoj pedagogiki (special'naya psixologiya): materialy' nauchno-prakticheskoy konferencii]. Kursk. 2003; 20-23. (In Russ.).]
  5. *Гусева О.В.* Особенности отношений в семьях с детьми с расстройствами аутистического спектра: дис... канд. псих. наук: 19.00.04 // Санкт-Петербургский государственный медицинский университет. – Санкт-Петербург, 2018. – 175 с. [Guseva OV. *Osobennosti otnoshenij v sem'yax s det'mi s rasstrojstvami autisticheskogo spektra: dissertaciya kandidata psixologicheskix nauk* [Features of relations in families with children with autism spectrum disorders: dissertation of the Candidate of Psychological Sciences]. Sankt-Peterburg [Saint Petersburg]. 2018; 175 p. (In Russ.).]
  6. *Мамайчук И.И., Шабанова Е.В.* Учет защитных механизмов личности родителей, детей с расстройством аутистического спектра в процессе психологической помощи // Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. – 2014. – Т. 5, № 1. - С.82-91. [Mamajchuk II, Shabanova YeV. *Uchet zashchitnykh mekhanizmov lichnosti roditeley, detey s rasstrojstvom autisticheskogo spektra v protsesse psixologicheskoy pomoshchi* [Accounting for the protective mechanisms of the personality of parents, children with autism spectrum disorder in the process of psychological assistance]. Vestnik Leningradskogo gosudarstvennogo universiteta imeni AS Pushkina [Bulletin of the Leningrad State University named after AS Pushkin]. 2014; 5 (1): 82-91. (In Russ.).]
  7. *Зайцев, Д.В.* Социальная интеграция детей с ограниченными возможностями: дис... доктора соц. наук : 22.00.04 // Саратовский государственный технический университет. – Саратов, 2004. – 360 с. [Zaitsev DV. *Social'naya integraciya detej s ogranichenny'mi vozmozhnostyami: dissertaciya doktora sociologicheskix nauk* [Social integration of children with disabilities: dissertation of the Doctor of Social Sciences]. Saratov. 2004; 360 p. (In Russ.).]
  8. *Мамайчук И.И.* Проблемы и перспективы социально-психологической поддержки семьи молодых людей с аутизмом и расстройствами аутистического спектра // XII Мнухинские чтения. Аутизм: медико-психолого-педагогическая, социально-экономическая и правовая проблема. Международная научная конференция, посвященная памяти профессора С.С. Мнухина. – 2014. – С.148-153. [Mamajchuk II. *Problemy' i perspektivy' social'no-psixologicheskoy podderzhki sem'i molody'x lyudej s autizmom i rasstrojstvami autisticheskogo spektra* [Problems and prospects of socio-psychological support for the family of young people with autism and autism spectrum disorders]. XII Mnuhinskiy chteniya; Autizm: mediko-psixologo-pedagogicheskaya, social'no-e'konomicheskaya i pravovaya problema. Mezhdunarodnaya nauchnaya konferenciya, posvyashhennaya pamyati professora SS Mnuhina [XII Mnuhinsky readings. Autism: medical, psychological, pedagogical, socio-economic and legal problem. International scientific Conference dedicated to the memory of Professor SS Mnuhina]. 2014; 148-153. (In Russ.).]
  9. *Шабанова Е.В.* Особенности системы детско-родительских и супружеских отношений в семьях, воспитывающих ребенка с расстройством аутистического спектра // Вестник Санкт-Петербургского университета; Социология. – 2013. - № 3. – С.80-86. [Shabanova EV. *Osobennosti sistemy' detsko-roditel'skix i supruzheskix otnoshenij v sem'yax, vospityvayushhix rebenka s rasstrojstvom autisticheskogo spektra* [Features of the system of child-parent and marital relations in families raising a child with autism spectrum disorder]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta; Sociologiya [Bulletin of St Petersburg University; Sociology]. 2013; 3: 80-86. (In Russ.).]
  10. *Михайлова Н.Ф., Гутшабаш М.* Повседневный стресс и копинг родителей, воспитывающих детей с аутизмом // Проблемы современного педагогического образования. – 2016. – № 53-10. – С.294–302. [Mixajlova NF, Gutshabash ME. *Povsednevny'j stress i koping roditeley, vospityvayushhix detej s autizmom* [Everyday stress and coping of parents raising children with autism]. Problemy' sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya [Problems of modern pedagogical education]. 2016; 53-10: 294–302. (In Russ.).]
  11. WHOQOL. Measuring quality of life. Program on mental health. World Health Organization. 1997; 15 p.
  12. *Summers JA, Poston DJ, Turnbull AP, et al.* Conceptualizing and measuring family quality of life. *Journal of intellectual disability research*. 2005; 49 (10): 777-783.
  13. *Park J, Hoffman L, Marquis J, et al.* Toward assessing family outcomes of service delivery: Validation of a family quality of life survey. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2003; 47: 367–384.
  14. *Vasilopoulou E, Nisbet J.* The quality of life of parents of children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2016; 23: 36-49.
  15. *Wicks R, Paynter J, Adams D.* Exploring the Predictors of Family Outcomes of Early Intervention for Children on the Autism Spectrum: An Australian Cohort Study.

- Journal of Early Intervention. 2019; 43 (1): 3-23. DOI: 10.1177/1053815119883413
16. Hsiao YJ. Autism Spectrum Disorders: Family Demographics, Parental Stress, and Family Quality of Life. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities*. 2018; 15 (1): 70-79.
  17. Jones S, Bremer E, Lloyd M. Autism spectrum disorder: family quality of life while waiting for intervention services. *Quality of Life Research*. 2017; 26 (2): 331-342.
  18. Davis K, Gavidia-Payne S. The impact of child, family, and professional support characteristics on the quality of life in families of young children with disabilities. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*. 2009; 34 (2): 153-162.
  19. Meral BF, Cavkaytar A, Turnbull AP, Wang M. Family quality of life of Turkish families who have children with intellectual disabilities and autism. *Research and Practice for Persons with Severe Disabilities*. 2013; 38 (4): 233-246.
  20. Cridland EK, Jones SC, Caputi P, Magee CA. Qualitative research with families living with autism spectrum disorder: Recommendations for conducting semistructured interviews. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*. 2015; 40 (1): 78-91.
  21. Савельева Ж.В., Кузнецова И.Б. Среда для детей с аутизмом дружелюбная (дружественная) // География детства: междисциплинарный синтез исследовательских подходов и практик. Тематический словарь. – Санкт-Петербург: Астерион, 2020. – С. 126-128. [Savelyeva ZhV, Kuznecova IB. Sreda dlya detej s autizmom druzhelyubnaya (druzhestvennaya) [Environment for children with autism friendly]. *Geografiya detstva: mezhdisciplinarnyj`j sintez issledovatel`skix podxodov i praktik; Tematicheskij slovar`-spravochnik* [Geography of childhood: interdisciplinary synthesis of research approaches and practices; Thematic dictionary-reference]. Sankt-Peterburg: Asterion [St Petersburg: Asterion]. 2020; 126-128. (In Russ.)].
  22. Мухарьмова Л.М., Савельева Ж.В., Гарапшина Л.Р. Инклюзивные практики в образовании детей с РАС в Казани: первый опыт, проблемы и перспективы // Инклюзивное образование: непрерывность и преемственность. Материалы V Международной научно-практической конференции; главный редактор С. В. Алехина, 2019. – С.140-145. [Muxarymova LM, Savel'eva ZhV, Garapshina LR. Inklyuzivny'e praktiki v obrazovanii detej s RAS v Kazani: pervyj`j opy`t, problemy` i perspektivy` [Inclusive practices in the education of children with ASD in Kazan: first experience, problems and prospects]. *Inklyuzivnoe obrazovanie: nepreryvnost` i preemstvennost`*: Materialy` V Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii [Inclusive education: continuity and continuity: Materials of the V International Scientific and Practical Conference]. 2019; 140-145. (In Russ.)].

## КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**НАСРУЛЛАЕВ МАГОМЕД НУХКАДИЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-6176-9372; докт. мед. наук, профессор кафедры хирургии КГМА–филиала ФГБОУ ДПО РМАНО Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11, e-mail: msh.avia@yandex.ru

**НАСРУЛЛАЕВ МАРАТ МАГОМЕДОВИЧ**, канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением №6, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», 400029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 23

**ХАСАНОВ МАРАТ ЗУФАРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5164-4648; ассистент кафедры ультразвуковой диагностики КГМА–филиала ФГБОУ ДПО РМАНО Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

**НАСРУЛЛАЕВ МУРАД МАГОМЕДОВИЧ**, канд. мед. наук, врач онкологического отделения № 2, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», 400029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 23

**ФАССАХОВА АДЕЛИНА АДЛЕРОВНА**, студентка 6 курса ФГБОУ ВОП СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8 к3

**Реферат. Цель исследования.** Изучение возможности клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования в комплексе в диагностике рака предстательной железы. **Материал и методы.** Обследовано 147 пациентов, средний возраст которых составил  $69,5 \pm 6,7$  лет. Все пациенты прошли обследование: определение уровня простат-специфического антигена в сыворотке крови. Ультразвуковое исследование включало: трансабдоминальное и трансректальное исследование в В-режиме, с последующим использованием методик цветового доплеровского картирования кровотока, 3-х мерной доплерографии, эластографии, внутривенного контрастного усиления. Всем больным выполнена мультифокальная трансректальная биопсия под ультразвуковым контролем с последующим морфологическим исследованием полученного материала. **Результаты и их обсуждение.** При пальцевом ректальном исследовании установлено увеличение размеров железы – у 115 пациентов, повышение плотности железы – у 69 больных, наличие отдельных узлов повышенной плотности у 59 больных. Средний показатель уровня простат - специфического антигена в сыворотке крови у обследуемых пациентов составил  $16,3 \pm 6,7$  нг/мл. При трансректальном ультразвуковом исследовании у 88 больных выявлен гипоэхогенный очаг, у 34 – изоэхогенный и у 22 – очаг смешанной эхогенности. У 111 больных выявлена патологическая васкуляризация с дезинтеграцией и деформацией сосудистого рисунка. Для рака предстательной железы было характерно гиперинтенсивное контрастирование в 59,0 % случаев, быстрое накопление контрастного препарата в 56,0% и быстрое вымывание препарата в 59,0% случаев. Проведено сопоставление данных полученных при трансректальном ультразвуковом исследовании с показателями шкалы Глисона. Установлено, что гипоэхогенный очаг чаще встречается при сумме баллов 5-7 и менее 5 баллов, изоэхогенная опухоль чаще при сумме баллов 5-7. **Выводы.** Использование клиничко-лабораторных и современных методов ультразвуковой диагностики в комплексе позволяет повысить эффективность диагностики рака предстательной железы, что несомненно способствует выбору рациональной тактики лечения. **Ключевые слова:** рак предстательной железы, ультразвуковое исследование, простатспецифический антиген, шкала Глисона.

**Для ссылки:** Комплексная диагностика рака предстательной железы / М.Н. Насруллаев, М.З. Хасанов, М.М. Насруллаев [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С. 44—48. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).44-48

## COMPREHENSIVE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

**NASRULLAYEV MAGOMED N.**, ORCID ID: 0000-0001-6176-9372; D. Med. Sci., Professor of the Department of Surgery of the Kazan State Medical Academy-branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 420012, Russia, Kazan, Mushtaristr., 11, e-mail: msh.avia@yandex.ru

**NASRULLAYEV MARAT M.**, C. Med. Sci., Head of the Oncology Department 6, Republican Clinical Oncology Dispensary, 400029, Russia, Kazan, ul. Siberian Tract, d. 23

**KHASANOV MARAT Z.**, ORCID ID: 0000-0001-5164-4648; assistant professor of the Department of Ultrasound Diagnostics of the Kazan State Medical Academy-branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 420012, Russia, Kazan, Mushtari str., 11

**NASRULLAYEV MURAD M.**, C. Med. Sci., Doctor of Oncological Department 2, Republican Clinical Oncological Dispensary, 400029, Russia, Kazan, ul. Siberian Tract, d. 23

**FASSAKHOVA ADELINA A.**, 6th year student, St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 6/8 k3

**Abstract. Aim.** The purpose of the study is to study the possibility of clinical, laboratory and instrumental diagnostics in the combination in the diagnosis of prostate cancer. **Material and methods.** 147 patients were examined, the middle age of which was  $69.5 \pm 6.7$  years. All patients underwent examination: identification of the level of prostate-specific antigen (PSA) in blood serum, ultrasound transabdominal and transrectal examination in B mode, followed by the use of color Doppler mapping of blood flow, 3-dimensional Dopplerography, elastography and intravenous contrast enhancement. All patients underwent multifocal transrectal biopsy under ultrasound control followed by morphological examination of the obtained material. **Results and discussion.** The digital rectal examination found an increase of the prostate's size at 115 patients, increase of the prostate's density – at 69 patient, the high density's existence of separate nodes - at 59 patients. The median level of prostate-specific antigen in the blood serum of the surveyed patients was  $16.5 \pm 6.7$  ng / ml. Under transrectal ultrasound at 88 patients the hypoechoogenic center, at 34 – isoechoogenicity and at the 22 th center – the mixed echogenic was revealed. We identified 111 patients with abnormal vascularity in

disintegration and deformation of vascular pattern. Hyperintensive contrast in 59.0% of cases, rapid accumulation of the contrast agent in 56.0% and rapid leaching of the drug in 59.0% of cases were characteristic of prostate cancer. Comparison of data obtained at transrectal ultrasound with indicators of the Gleason's scale was carried out. It was established that hypoechogenic focus is more common in the total score 5-7, and less than 5 points, isoechogenic tumor often with a score 5-7. The pathological vascularization was more often diagnosed in the group of patients with a score 5-7. **Conclusion.** The use of clinical laboratory and modern methods of ultrasound examination in a complex allows to increase the effectiveness of prostate cancer diagnosis, which undoubtedly contributes to the choice of rational treatment tactics.

**Key words:** prostate's cancer, ultrasound dopplerography, the pathological vascularization, the Gleason's scale.

**For reference:** Nasrullaev MN, Nasrullaev MM, Khasanov MZ, Nasrullaev MM, Fassakhova AA. Comprehensive diagnosis of prostate cancer. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 44—48.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(2).44-48

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований у мужчин в мире [1,2]. С ростом заболеваемости отмечаются и высокие показатели смертности от рака предстательной железы. В связи с неуклонным ростом заболеваемости рака предстательной железы и смертности в развитых странах мира особенно важным является своевременная диагностика данной патологии [3-5]. В Российской Федерации также отмечается рост заболеваемости, так показатель на 100 тыс. населения в 2010 составлял 40,02, а 2020 – 56,22 [6]. Выявление рака предстательной железы на ранних стадиях и оценка распространенности опухолевого процесса является актуальной проблемой, т.к. определяет выбор оптимальной тактики лечения [7-9]. Большая часть пациентов обращается за медицинской помощью на поздних стадиях, при которых невозможно проведение адекватного радикального лечения, что несомненно отражается на прогнозе заболевания [6,10]. В последнее десятилетие отмечается широкое внедрение в практическое здравоохранение современных высокоинформативных методов диагностики, что несомненно повысило качество ранней диагностики рака предстательной железы [11-15].

**Цель исследования:** изучение возможности клинко-лабораторных и инструментальных методов исследования в комплексе в диагностике рака предстательной железы.

**Материалы и методы исследования.** Для выполнения поставленной цели нами обследовано 147 пациентов, средний возраст которых составляет 69,5±6,7 лет. Всем пациентам проводилось пальцевое ректальное исследование, клинко-биохимическое исследование, а также определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Следующий этап обследования включал ультразвуковое трансабдоминальное и трансректальное исследование (ТРУЗИ) в В-режиме, с последующим использованием методик цветового доплеровского картирования кровотока, энергетической доплерографии, 3-х мерной доплерографии, эластографии, внутривенного контрастного усиления. Для выполнения ТРУЗИ использовали ультразвуковые аппараты Logig 9, ACCUVIX A30 (MEDISON) и Hitachi Ascendus премиум класса с конвексным датчиком для абдоминального исследования с частотой 1-5 МГц и универсальным полостным датчиком с частотой 4-10 МГц.

Диагностическое обследование завершилось выполнением мультифокальной трансректальной биопсии под ультразвуковым контролем с последующим морфологическим исследованием полученного материала.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS (v.13.0). Достоверность различий переменных оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, критерия  $\chi^2$  и критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $P \leq 0,05$ . Количественные параметры представлены в виде медианы, 25–75-го квартилей, минимального – максимального значений. Различия считали статистически значимыми при  $P \leq 0,05$ . Информативность диагностических методов работы оценивалась путем расчета чувствительности, специфичности, точности по общепринятым формулам.

**Результаты.** Пальцевое ректальное исследование выполнено всем 147 пациентам. При этом акцентировали внимание на наличие асимметрии железы, на плотность, размеры железы, подвижность слизистой прямой кишки над железой, наличие отдельных узлов. При пальцевом ректальном исследовании установлено наличие асимметрии железы у 75 больных, увеличение размеров простаты- у 53 пациентов, повышение плотности железы -41 больных, наличие отдельных узлов повышенной плотности у 37 и ограничение подвижности слизистой прямой кишки над железой у 3 больных.

Определение уровня ПСА в сыворотке крови проведено всем больным. Средний показатель уровня простат- специфического антигена в сыворотке крови у обследуемых пациентов составил 16,3 ±6,7 нг/мл.

При ТРУЗИ у 118 пациентов выявлена неровность контуров железы. У 88 (61%) больных выявлен гипозоногенный очаг с четкими контурами и дифференциацией от окружающей неизменной ткани предстательной железы. У 34(23%) больных опухоль визуализировалась в виде изоэхогенного образования. Изоэхогенные образования вызывали определенные затруднения в диагностике в связи с нечеткой дифференциацией границы опухоли и неизменной ткани предстательной железы. У 22 (14%) больных опухоль определялась в виде очага смешанной эхогенности и у 3 (2%) пациентов как гиперэхогенное образование. Патологический очаг у 91 пациента локализовался в периферической зоне, у 16 - в центральной и у 40 – в переходной зоне. По нашим данным чувствительность ТРУЗИ

при РПЖ составила 73,9%, специфичность 57,7 %, точность 71,9 %. При ТРУЗИ с использованием ЦДК кровотока, энергетической и трехмерной доплерографии у 111 больных выявлена патологическая васкуляризация с дезинтеграцией и деформацией сосудистого рисунка. Из 88 больных с гипозоногенным очагом патологическая васкуляризация выявлена у 71 пациента, что составило 80,7%. Из 34 пациентов с изоэзоногенными признаками опухоли патологическая васкуляризация диагностирована у 27 (79,4%), и из 22 больных с образованиями предстательной железы смешанной экзогенности патологическая васкуляризация установлена в 10 (45,5 %) случаях. При сопоставлении данных полученных при УЗИ с показателями гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона установлено: гипозоногенный очаг чаще встречается при сумме баллов 5-7 и менее 5 баллов, изоэзоногенная опухоль чаще при сумме баллов 5-7. Патологическая васкуляризация с дезинтеграцией и деформацией сосудистого рисунка чаще диагностирована в группе больных с суммой баллов 5-7. По нашим данным чувствительность УЗИ в сочетании с ЦДК

кровотока, ЭД и ЗД при раке предстательной железы составила 86,1 %, специфичность - 74,3 %, точность - 83,5 %.

Эластография проведена 69 пациентам с раком предстательной железы. У 52 (75,4%) пациентов для опухолевых очагов был характерен четвертый тип эластографического картирования, т.е. равномерное, однородное окрашивание опухолевого участка синим цветом. У 14 (20,3%) пациентов был выявлен третий тип эластографического картирования, при котором отмечалось окрашивание опухолевого очага в сочетании зеленого и синего цвета, но с преобладанием синего, и у 3 (4,3%) – выявлен второй тип, при котором отмечалось сочетание зеленого и синего цвета.

Ультразвуковая эластография сдвиговой волны проведена 95 пациентам группы РПЖ и 52 – группы сравнения. Для оценки информативности параметров эластометрии модуля Юнга (Emean, Emin, Emax, SWE-ratio) в диагностике РПЖ использовался ROC анализ. Сравнение показателей эластометрии очаговых образований периферической зоны в группах РПЖ и сравнения представлено в таблице 1.

Таблица 1  
Параметры эластометрии очаговых образований периферической зоны предстательной железы

Table 1

Parameters of elastometry of focal formations of the peripheral zone of the prostate gland

Параметр модуля Юнга	Группа сравнения (n =52)	Рак предстательной железы (n =52)	P – уровень
Emean, кПа	23,0 18,0 – 31,4 9,2 – 80,4	77,0 46,0 – 100,2 11,0 – 298,0	<0,01
Emin,кПа	16,9 12,0 – 23,3 5,6 – 67,9	65,9 38,1 – 81,3 6,0 – 277,0	<0,01
Emax,кПа	32,2 23,4 – 41,2 10,3 – 93,6	86,5 52,0 – 120,4 14,7 – 300,0	<0,01
SD	4,3 1,5 – 6,3 0,8 – 8,8	5,0 2,8 – 8,9 0,8 – 83,80	=0,01
SWE – ratio 2	1,2 0,9 – 1,5 0,5 – 2,2	4,0 2,1 – 5,4 0,5 – 19,2	<0,01
SWE – ratio 3	0,5 0,5 – 0,8 0,2 – 2,3	2,4 1,4 – 3,0 0,4 – 10,9	>0,05

Примечание: 1 строка ячейки – значение медианы, 2 строка ячейки – 25 и 75-ый процентиль, 3 строка – минимальные и максимальные значения.

Как видно из таблицы 1, все параметры модуля Юнга, Emean, Emin, Emax, SD, SWE – ratio 2 очаговых образований периферической зоны в группе РПЖ достоверно выше параметров жесткости группы сравнения (P 0,01). Медианы значений параметров эластометрии очаговых образований периферической зоны в группе РПЖ составили Emean 77,0 кПа, Emin 65,9 кПа, Emax 86,5 кПа, SD 5,0, а в группе сравнения соответственно – 23,0кПа, 16,9 кПа, 32,2 кПа, SD 4,3. Медиана индекса жесткости SWE – ratio 2 достоверно выше

в группе РПЖ (4,0), чем в группе сравнения (1,2) (P 0,01), а медиана индекса жесткости SWE– 4,0 и 1,2 соответственно (P 0,05). Чувствительность эластографии составила 87,8%, специфичность - 92,0%, точность - 89,4%.

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование проведено 66 пациентам, из них 41 пациенту РПЖ и 25 – группы сравнения с использованием эхоконтрастного препарата «Серы гексафторида» в объеме 2,4 мл готовой смеси на одно исследование. Характеристика очаговых образований

периферической зоны предстательной железы пациентов групп РПЖ и сравнения по данным ка-

чественного анализа контраст-усиленного ультразвукового исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Качественные признаки контраст-усиленного ультразвукового исследования очаговых образований предстательной железы**

Table 2

**Qualitative signs of contrast-enhanced ultrasound examination focal formations of the prostate gland**

Признак		Группа Сравнения (n = 25)	РПЖ (n = 41)	P- уровень
Контур очага при контрастировании	четкие	7 / 28,0%	22 / 54,0%	= 0,08
	нечеткие	18 / 72,0%	19 / 46,0%	
Интенсивность контрастирования очага	изо	14 / 56,0%	14 / 34,0%	> 0,05
	гипо	3 / 12,0%	3 / 7,0%	
	гипер	8 / 32,0%	24 / 59,0%	
Характер контрастирования очага	однородное	23 / 92,0%	20 / 49,0%	< 0,01
	неоднородное	2 / 8,0%	21 / 51,0%	
Скорость накопления УКП в очаге относительно интактной паренхимы периферической зоны в артериальную фазу (до 45-50 сек. от начала исследования)	сопоставимое	19 / 76,0%	18 / 44,0%	<0,01
	быстрое	5 / 20,0%	23 / 56,0%	
	медленное	1 / 4,0%	0 / 0,0%	
Скорость вымывания УКП в очаге относительно интактной паренхимы периферической зоны в венозную фазу (после 45-50 сек. от начала исследования)	сопоставимое	20 / 80,0%	16 / 39,0%	<0,01
	быстрое	1 / 4,0%	24 / 59,0%	
	медленное	4 / 16,0%	1 / 2,0%	

Как видно из таблицы 2, выявлено достоверное различие частоты встречаемости следующих анализируемых качественных признаков контраст-усиленного ультразвукового исследования очаговых образований периферической зоны: характер контрастирования очага, скорость накопления контрастного препарата относительно интактной паренхимы периферической зоны в артериальную фазу (до 45–50 сек. от начала исследования), скорость вымывания контрастного препарата относительно интактной паренхимы периферической зоны в венозную фазу (после 45–50 сек. от начала исследования). Для РПЖ было характерно гиперинтенсивное контрастирование в 59,0% случаев, быстрое накопление контрастного препарата в 56,0% и быстрое вымывание препарата в 59,0% случаев.

Количественный анализ контраст-усиленного ультразвукового исследования проводили путем построения кривых «время – интенсивность». Для РПЖ был характерен 1 тип кривой, т.е. быстрый подъем с первых секунд с последующим быстрым падением. Чувствительность контраст-усиленного ультразвукового исследования составила 92,7%, специфичность 80,0%, точность 87,9%.

**Выводы.** Рак предстательной железы в большинстве случаев визуализировался как гипоехо-

генное образование с патологической васкуляризацией, дезинтеграцией, деформацией сосудистого рисунка и локализацией в периферической зоне, с гиперинтенсивным контрастированием, быстрым накоплением контрастного препарата и быстрым вымыванием препарата. Использование клинико-лабораторных и современных методов ультразвукового исследования в комплексе позволяет повысить эффективность диагностики рака предстательной железы, что несомненно способствует выбору рациональной тактики лечения.

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

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

**Литература / References**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018; 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492

2. *Rawla P.* Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology.* 2019; 10 (2): 63-89. DOI: 10.14740/wjon1191
3. *Курнаков А.М., Боровец С.Ю., Аль Шукри С.Х.* Использование доплерографии для дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы // Урологические ведомости. - 2017. - Т. 7, № 1. - С.10-14. [*Kutakov AM, Borovec SY, Al Shukri SH.* Ispolzovanie doplerografii dlya differencialnoj diagnostiki zabolevanij predstatelnoj zhelezy [The use of Dopplerography for the differential diagnosis of prostate diseases]. *Urologicheskie ведомosti [Urological Vedomosti].* 2017; 7 (1): 10-14. (In Russ.)].
4. *Descotes JL.* Diagnosis of prostate cancer. *Asian Journal of Urology.* 2019; 6 (2): 129-136. DOI: 10.1016/j.ajur.2018.11.007
5. *Ma Q, Yang DR, Xue BX, et al.* Transrectal real-time tissue elastography targeted biopsy coupled with peak strain index improves the detection of clinically important prostate cancer. *Oncology Letters.* 2017; 14 (1): 210-216. DOI: 10.3892/ol.2017.6126
6. Под ред. *Каприн А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. - 252 с. [*Kaprin AD, Starinskii VV, SHahzadova AO ed.* Sostoyanie onkologicheskoi pomoshi naseleniyu v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost i smernost) [Status of cancer care in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moskva: MNIOI imeni PA Gercena - filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. [Moscow: MCRI PA Herzen-branch FSBU «NMRC radiology» of Ministry of health of Russia]. 2021; 252 p. (In Russ.)].
7. *Толкачев А.О., Пашина Н.Р., Ермоленко К.С.* [и др.] Современные принципы ранней диагностики рака предстательной железы // Трудный пациент. - 2017. - Т. 15 № 4-5. - С. 18-19. [*Tolkachev AO, Pashina NR, Ermolenko KS, et al.* Sovremennye principy rannej diagnostiki raka predstatelnoj zhelezy [Modern principles of early diagnosis of prostate cancer]. *Trudnyj pacient. [Difficult patient].* 2017; 15 (4-5): 18-19. (In Russ.)].
8. *Шатылко Т.В., Седова Л.Н., Королев А.Ю.* Применение энергетической доплерографии при подозрении на рак предстательной железы // Вестник урологии. - 2016. - № 3. - С. 37-47. [*Shatylko TV, Sedova LN, Korolev AY.* Primenenie energeticheskoy dopplerografii pri podozrenii na rak predstatelnoj zhelezy [The use of energy dopplerography in suspected prostate cancer]. *Vestnik urologii [Bulletin of Urology].* 2016; 3: 37-47. (In Russ.)].
9. *Mannaerts CK, Wildeboer RR, Remmers S, et al.* Multiparametric ultrasound for prostate cancer detection and localization: Correlation of B-mode, shearwaveelastography and contrast enhanced ultrasound with radical prostatectomy specimens *Journal of Urology.* 2019; 202 (6): 1166-1173. DOI: 10.1097/JU.0000000000000415
10. *Postema A, Mischi MJ, de la Rosette J, et al.* Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systematic review. *World Journal of Urology.* 2015; 33 (11): 1651-1659. DOI: 10.1007/s00345-015-1523-6
11. *Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Лернер Ю.В., [и др.]* Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в диагностике рака предстательной железы (ретроспективное исследование) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2016. - № 4. - С.10-17. [*Amosov AV, Krupinov GE, Lerner YV, et al.* Ul'trazvukovaya elastografiya sdvigovojvolnoj v diagnostike raka predstatelnoj zhelezy (retrospektivnoe issledovanie) [Ultrasonic elastography by a shear wave in the diagnosis of prostate cancer (a retrospective study)]. *Ul'trazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics].* 2016; 4: 10-17. (In Russ.)].
12. *Зубарев А.В., Бояринцев В.В., Фёдорова А.А., [и др.]* Инновационная ультразвуковая технология - гистосканирование для поиска рака простаты // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2016. - № 1. - С.20-26. [*Zubarev AV, Boyarincev VV, Fyodorova AA, et al.* Innovacionnaya ul'trazvukovaya tekhnologiya – gistoskanirovanie dlya poiska raka prostaty [Innovative ultrasound technology - histoscanning for prostate cancer search]. *Kremlevskaya medicina; Klinicheskij vestnik [Kremlin Medicine; Clinical Bulletin].* 2016; 1: 20-26. (In Russ.)].
13. *Кадрев А.В., Митькова М.Д., Камалов Д.М., [и др.]* Прицельная эластометрия (эластография сдвиговой волной) в диагностике рака предстательной железы (Предварительные результаты) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2019. - № 1. - С.17-29. [*Kadrev AV, Mitkova MD, Kamalov DM.* Pricel'naya elastometriya (elastografiya sdvigovoj volnoj) v diagnostike raka predstatelnoj zhelezy (Predvaritelnye rezultaty) [Sighting elastometry (shear wave elastography) in the diagnosis of prostate cancer (Preliminary results)]. *Ul'trazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics].* 2019; 1: 17-29. (In Russ.)].
14. *Костин А.В., Кульченко Н.Г., Толкачев А.О.* Рак предстательной железы. Принципы ранней диагностики // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2016. - Т. 4. - С. 68-76. [*Kostin AV, Kulchenko NG, Tolkachev NG.* Rak predstatelnoj zhelezy. Principy rannej diagnostiki [Prostate cancer. Principles of early diagnosis]. *Vestnik Rossijskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Medicina [Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia Series: Medicine].* 2016; 4: 68-76. (In Russ.)].
15. *Gandhi J, Zaidi S, Shah J, et al.* The Evolving Role of Shear Wave Elastography in the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Ultrasound Quarterly.* 2018; 34 (4): 245-249. DOI: 10.1097/ruq.0000000000000385

## УРОВЕНЬ ВЕЩЕСТВ СРЕДНЕЙ И НИЗКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ И ОЛИГОПЕПТИДОВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ С ОДНО- И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

**ПРОКОФЬЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414040, Россия, Астрахань, ул. Победы, 54-170, тел.: (+7) 927-557-1383, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru

**БАШКИНА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4168-4851, докт. мед. наук, профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121

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

**ВОРОНИНА ЛЮДМИЛА ПЕТРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2395-745X, докт. мед. наук, профессор, кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: voroninaluda74@mail.ru

**СЕВОСТЬЯНОВА ИРИНА ВИКТОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-0635-3494, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

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

**Реферат. Введение.** Наличие синдрома эндогенной интоксикации при соматической патологии ухудшает течение и прогноз заболеваний. Особенно актуально изучение данного синдрома при коморбидной патологии, в частности, при развитии инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. Эффективными маркерами эндогенной интоксикации являются вещества средней и низкой молекулярной массы и олигопептиды. **Цель:** оценить выраженность синдрома эндогенной интоксикации посредством изучения уровня веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов у больных с инфарктом миокарда, развившимся на фоне хронической обструктивной болезни легких, в зависимости от количества пораженных коронарных артерий. **Материал и методы:** обследованы 225 больных инфарктом миокарда. У 130 из них инфаркт развился в качестве мононозологии, у 195-и – на фоне ранее документированной хронической обструктивной болезни легких. Среди больных инфарктом миокарда в виде мононозологии у 71 человека (64,5%) отмечалось однососудистое поражение, у 59 (35,5%) – многососудистое. Среди больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких у 50 человек (25,6%) отмечалось поражение 1-й коронарной артерии, у 145 (74,4%) – многососудистое. В группу сравнения вошли 110 соматически здоровых лиц. Для определения уровня веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов использовался метод прямой спектрометрии (по Малаховой М.Я., 1995 г.). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0. **Результаты и их обсуждение.** В группе больных инфарктом миокарда уровень веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов и расчетных индексов продемонстрировал существенные различия при одно- и многососудистом поражении. При поражении 1-й коронарной артерии показатели в большинстве случаев были сопоставимы со значениями в группе контроля. В группе больных инфарктом миокарда с многососудистым поражением показатели веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов достоверно повышались. У больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких все показатели интоксикации были существенно выше по сравнению не только с контролем, но и с больными инфарктом миокарда в качестве мононозологии. Однако значения в подгруппах с одно- и многососудистым поражением не продемонстрировали статистической достоверности. **Выводы:** Количество пораженных сосудов, а следовательно, и объем ишемизированного миокарда, влияет на выраженность эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда в качестве мононозологии. При этом элиминационная функция органов выделения не нарушена, а значит, уровень интоксикации обусловлен продукцией токсинов в условиях ишемии и некроза миокарда. В условиях кардиореспираторной коморбидности хроническая обструктивная болезнь легких вносит существенный вклад в развитие эндогенной интоксикации, усугубляя ее и нивелируя различия, имеющие место при мононозологии.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиореспираторная коморбидность, вещества средней и низкой молекулярной массы, олигопептиды, синдром эндогенной интоксикации.

**Для ссылки:** Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с одно- и многососудистым поражением коронарных артерий / Т.В. Прокофьева О.А., Башкина О.С. Полунина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С. 49—59. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).49-59

# LEVELS OF MEDIUM- AND LOW-MOLECULAR-WEIGHT SUBSTANCES AND OLIGOPEPTIDES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AGAINST CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH SINGLE- AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

**PROKOFYEVA TATIANA V.**, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; C. Med. Sci., associate professor of the Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 54-170 Pobedy St., 414040, Russia, Astrakhan, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru

**BASHKINA OLGA A.**, ORCID ID: 0000-0003-4168-4851, D. Med. Sci., Professor, Rector, Head of Department of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 414000, Astrakhan, Russia, Bakinskaya str.

**POLUNINA OLGA S.**, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, D. Med. Sci., Professor, Head of Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str. 121, e-mail: admed@yandex.ru

**VORONINA LUDMILA P.**, ORCID ID: 0000-0002-2395-745X, D. Med. Sci., professor of the Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str. 121, e-mail: voroninaluda74@mail.ru

**SEVOSTYANOVA IRINA V.**, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, C. Med. Sci., associate professor of the Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, 414040, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str. 121, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

**POLUNINA EKATERINA A.**, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, D. Med. Sci., associate professor of the Internal Medicine Department of Pediatric Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str. 121, e-mail: gilti2@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** The presence of endogenous intoxication syndrome in somatic pathology worsens the course and prognosis of diseases. It is especially urgent to study this syndrome in comorbid pathology, in particular, in myocardial infarction development in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The objective markers of endogenous intoxication are medium and low molecular weight substances and oligopeptides. **Aim.** The aim is to estimate the severity of endogenous intoxication syndrome by studying the levels of medium and low molecular weight substances and oligopeptides in patients with myocardial infarction developed against the background of chronic obstructive pulmonary disease depending on the number of coronary arteries affected. **Material and methods.** 225 patients with myocardial infarction were examined. In 130 of them the infarction developed as monosomal disease, and in 195 - against the background of previously documented chronic obstructive pulmonary disease. Among patients with myocardial infarction as monoinflammation, 71 (64.5%) had a single-vessel lesion and 59 (35.5%) had a multivessel lesion. Among patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease, lesion of the 1st coronary artery was found in 50 patients (25.6%), and multivessel lesion was found in 145 (74.4%). The comparison group included 110 somatically healthy subjects. We used direct spectrometry (according to M.Y. Malakhova, 1995) to determine the levels of medium and low molecular weight substances and oligopeptides. Statistical data processing was carried out using software package SPSS 26.0. **Results and discussion.** In the group of patients with myocardial infarction the levels of medium and low molecular weight substances and oligopeptides and calculated indices showed significant differences in single- and multivessel lesions. In the 1st coronary artery lesion, the indices in most cases were comparable with the values in the control group. In the group of myocardial infarction patients with multivessel lesions, the values of medium and low molecular weight substances and oligopeptides increased significantly. In patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease, all intoxication parameters were significantly higher compared not only with the control, but also with patients with myocardial infarction as monoinflammation. However, the values in the subgroups with single and multivessel lesions did not demonstrate statistical reliability. **Conclusion.** The number of affected vessels, and hence the volume of ischemic myocardium, affects the severity of endogenous intoxication in patients with myocardial infarction as mononasal. In this case, the elimination function of the excretory organs is not impaired, which means that the level of intoxication is due to the production of toxins in conditions of ischemia and myocardial necrosis. In conditions of cardiorespiratory comorbidity chronic obstructive pulmonary disease contributes significantly to the development of endogenous intoxication, aggravating it and levelling the differences occurring in monosensing.

**Key words:** myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, cardiorespiratory comorbidity, medium and low molecular weight substances, oligopeptides, endogenous intoxication syndrome.

**For reference:** Prokofyeva TV, Bashkina OA, Polunina OS, Voronina LP, Sevostyanova IV, Polunina EA. Levels of medium- and low-molecular-weight substances and oligopeptides in patients with myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease with single- and multivessel coronary artery disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 49—59. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).49-59

**Введение.** Наличие синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) при самых разнообразных заболеваниях описано работами многих исследователей [1]. Данный синдром представляет собой накопление в организме эндотоксинов в силу их гиперпродукции или нарушения элиминации. СЭИ ухудшает течение заболевания, способствует развитию осложнений и ухудшает прогноз.

Следовательно, оценка эндотоксикоза патогенетически обоснована и может лечь в основу прогнозирования течения и исхода патологических состояний [2].

Одними из убедительных маркеров эндотоксикоза являются молекулы средней массы (МСМ) [3, 4]. Это гетерогенная группа биологически активных веществ, молекулярная масса которых

находится в диапазоне 300-5000 дальтон. Изучение пула МСМ позволило выделить в нем две группы веществ: вещества со средней и низкой молекулярной массой (ВСиНММ) и олигопептиды (ОП). Спектр действия ВСиНММ и ОП широк. Они подавляют активность ферментов рецепторов, угнетают биосинтез белка, разобщают процессы окисления и фосфорилирования, нарушают трансмембранный поток ионов, оказывают нейро- и эмбриотоксическое действие, влияют на гемопоэз, фагоцитоз, ухудшают микрогемодинамику и вызывают иммуносупрессию [5]. Являясь изначально маркерами эндотоксикоза, МСНММ и ОП в дальнейшем сами становятся вторичными токсинами, направляя течение патологического процесса по неблагоприятному пути [6].

Изучение СЭИ у коморбидных пациентов является особенно актуальным, так как сочетанная патология зачастую отличается атипичностью клинических проявлений и диагностико-прогностическими трудностями [7, 8, 9]. Примером часто встречающейся коморбидности является кардиореспираторная синтропия, в частности развитие инфаркта миокарда (ИМ) у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [10, 11, 12]. Эти нозологии оказывают взаимонегативное действие [13, 14]. Накопление эндотоксинов обусловлено как системно-воспалительным процессом и активацией перекисного окисления при ХОБЛ, так и накоплением продуктов асептического некроза при ИМ [15, 16]. Логично предположить, что выраженность эндотоксемии определяется объемом ишемизированно-некротизированного миокарда, что, в свою очередь, может быть напрямую связано с количеством пораженных коронарных сосудов.

**Цель исследования:** оценить выраженность синдрома эндогенной интоксикации посредством изучения уровней веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов у больных с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от количества пораженных коронарных артерий.

**Материал и методы.** Обследовано 225 больных с диагнозом ИМ, находившихся на лечении региональном сосудистом центре ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани (2016-2019 гг.). У 130 из них ИМ развился в качестве мононозолии, у 195 – на фоне ранее документированной ХОБЛ стабильного течения. Среди больных ИМ у 71 человека (64,5%) отмечалось однососудистое поражение, у 59 (35,5%) – многососудистое - 2 и более коронарных артерии (КА). Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ у 50 человек (25,6%) отмечалось поражение 1 КА, у 145 (74,4%) – многососудистое.

Для диагностики ИМ применялись клинические рекомендации «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» от 2018 года [17]. Все пациенты с ИМ поступили в первые 2 часа от момента начала заболевания и подверглись коронарографическому обследованию. Лечение

больных ИМ осуществлялось в соответствии с Клиническими рекомендациями [18, 19]. Медиана возраста больных ИМ составила 54,6 [44; 65] лет. Среди больных ИМ без ХОБЛ было 89 мужчин и 41 женщина.

У всех больных ИМ на фоне ХОБЛ диагноз легочной патологии был документально подтвержден ранее. Для установления диагноза и определения степени тяжести ХОБЛ использовали клинические рекомендации «GOLD» 2019 г. пересмотра [20]. В группе больных ХОБЛ были отмечены средняя и тяжелая степени тяжести легочного процесса. Длительность течения ХОБЛ составила 16,4 [2; 23] года. На момент исследования доля курящих лиц составила 88,2%, в анамнезе курение отмечалось в 100%. Индекс курения составил 34,5 [19; 47] пачка/лет. Медиана возраста больных ИМ на фоне ХОБЛ составила 48,6 [42; 65] лет. В данной группе было 189 мужчин и 6 женщин.

В исследование не включались: лица старше 65 лет, имеющие хронические заболевания, способные повлиять на уровни изучаемых показателей.

Группу контроля составили 110 соматически здоровых лиц из числа пациентов без соматической патологии, проходящих диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани. Лица группы контроля были сопоставимы по возрастным и половым характеристикам с обследуемыми больными.

Проведение исследования было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12). От всех участников исследования было получено письменное согласие на участие в исследовании.

Селективная коронарография осуществлялась посредством рентгеноангиографической установки «Integris Allura FD 20» (фирма Philips). Учитывалась значимая окклюзия коронарных артерий (более 50%). Больных с ИМ на фоне ХОБЛ и с ИМ в качестве мононозолии сравнивали по количеству стенозированных КА. Для удобства больные были объединены на лиц с однососудистым поражением и многососудистым (2 и более КА).

Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы (ВСиНММ) и олигопептидов (ОП) определяли по методу Малаховой М.Я. (1995 г.) методом прямой спектрометрии на спектрофотометре Cary 50 Scan UV VS («Varian», Австралия) при длинах волн 254 нм и 280 нм (238-310). Расчет ВСиНММ производился путем интегрального измерения площади фигуры между осью абсцисс и спектральной кривой экстинкций в области 238-300 нм для каждой пробы. Уровни ВСиНММ и ОП определялись в плазме, в эритроцитах и в моче. На основе полученных показателей рассчитывались величина катаболического пула (КП), коэффициент интоксикации (КИ) и индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ).

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Проверка на нормальность распределения количественных признаков в группах и отдельных подгруппах

осуществлялась с использованием частотных гистограмм, критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка (при количестве наблюдений менее 60). С учетом полученного распределения (отличное от нормального), значения оценивались в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Для выявления статистической значимости в 3-х и более исследуемых группах использовался критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони с последующими попарными апостериорными сравнениями групп между собой. При сравнении 5 групп уровень статистической значимости был равен 0,005. При сопоставлении групп

по категориальному признаку использовался  $\chi^2$  Пирсона.

**Результаты.** При сопоставлении ВСиНММ и ОП плазмы, эритроцитов и мочи в зависимости от количества пораженных сосудов по результатам коронарографии методом Краскела-Уоллиса во всех случаях были получены статистически значимые различия. Поэтому в дальнейшем приведены апостериорные внутригрупповые сравнения. У больных ИМ с поражением 1 КА уровень ВСиНММ плазмы составил 9,54 [7,49; 19,44] усл.ед., что было сопоставимо со значениями в группе контроля - 9,32 [7,49; 11,66] ( $p=0,19$ ) (рис. 1).

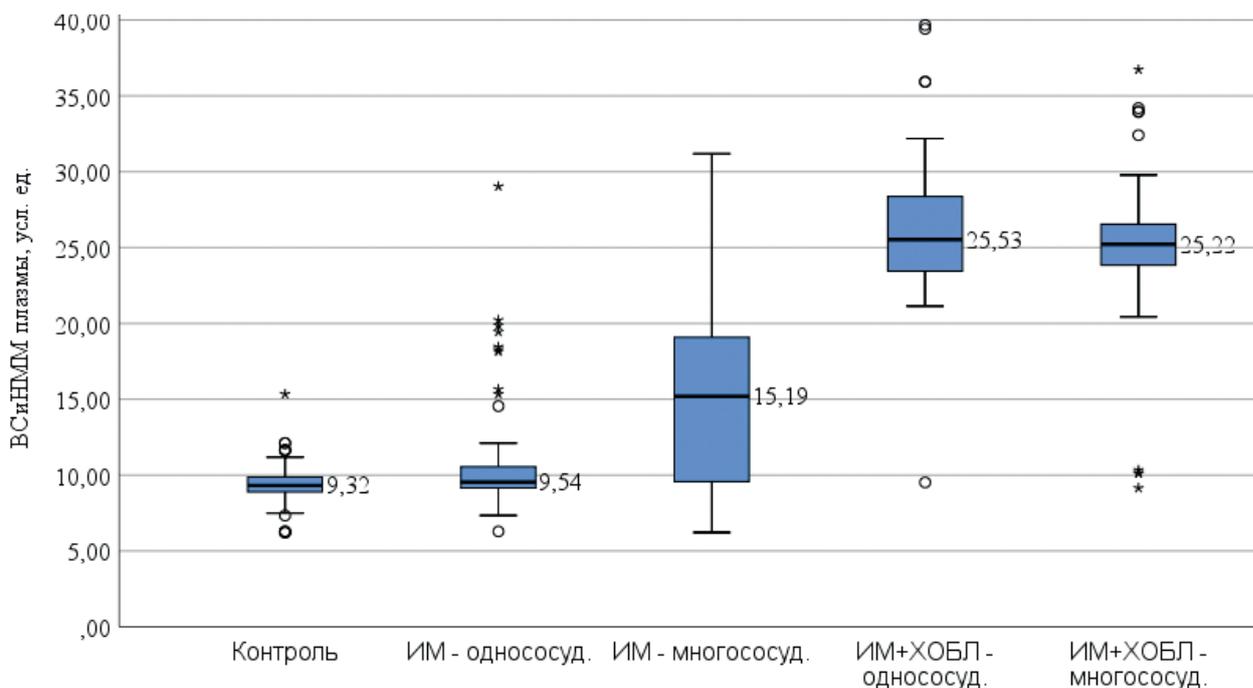


Рис. 1 - Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы плазмы (усл. ед.) у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА

Fig. 1 - Levels of medium and low molecular weight plasma substances (conditional units) in patients with MI and MI against COPD depending on the number of affected CA

В подгруппе больных ИМ с многососудистым поражением уровень ВСиНММ плазмы составил 15,19 [7,54; 21,19] усл.ед., что было статистически значимо выше как по сравнению с контролем ( $p<0,001$ ), так и по сравнению с больными ИМ с поражением 1 КА ( $p<0,001$ ). В группе коморбидных больных с ИМ на фоне ХОБЛ при поражении 1 КА уровень ВСиНММ достигал 25,53 [10,33; 29,32] усл.ед. Это было существенно выше относительно контроля ( $p<0,001$ ) и больных ИМ с поражением 1 КА ( $p<0,001$ ). При поражении 2-х и более КА у коморбидных больных уровень ВСиНММ составил 25,22 [22,11; 33,98] усл.ед. Это было статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ) и у больных ИМ с многососудистым поражением ( $p<0,001$ ), однако не имело

статистически значимых отличий от значений в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ с поражением 1 КА ( $p=0,12$ ).

Уровень ОП плазмы в группе больных ИМ с поражением 1 КА составил 0,41 [0,27; 0,62] г/л, что было сопоставимо ( $p=0,36$ ) со значениями в группе контроля (рис. 2).

У больных данной группы с поражением 2-х и более КА уровень ОП плазмы повышался до 0,56 [0,27; 0,82] г/л, статистически значимо ( $p<0,001$ ) превосходя показатели в группе контроля и у больных ИМ с однососудистым поражением. В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ с поражением 1-й КА уровень ОП плазмы составил 0,95 [0,69; 1,16] г/л, более чем в 2 раза превышая соответствующий показатель в группе контроля ( $p<0,001$ )

и у больных ИМ. Уровень ОП плазмы у больных с коморбидной патологией не имел статистически значимых отличий ( $p=0,76$ ) в зависимости от количества пораженных сосудов.

Уровень ВСиНММ эритроцитов у больных ИМ с поражением 1-й КА был статистически значимо ( $p<0,001$ ) выше, чем в группе контроля, и составил 23,11 [16,84; 25,91] усл.ед. (рис. 3).

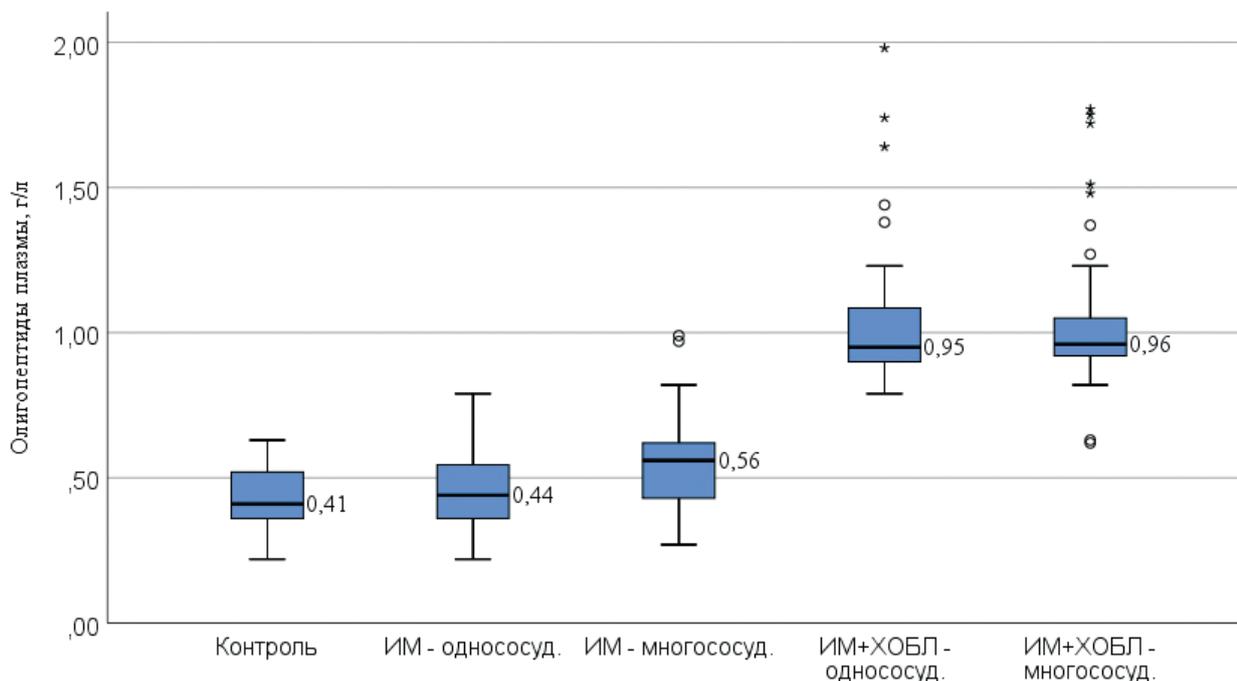


Рис. 2 - Уровень олигопептидов плазмы (г/л) у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА  
 Fig. 2 - Plasma oligopeptide levels (g/l) in patients with MI and MI with COPD depending on the number of affected CA

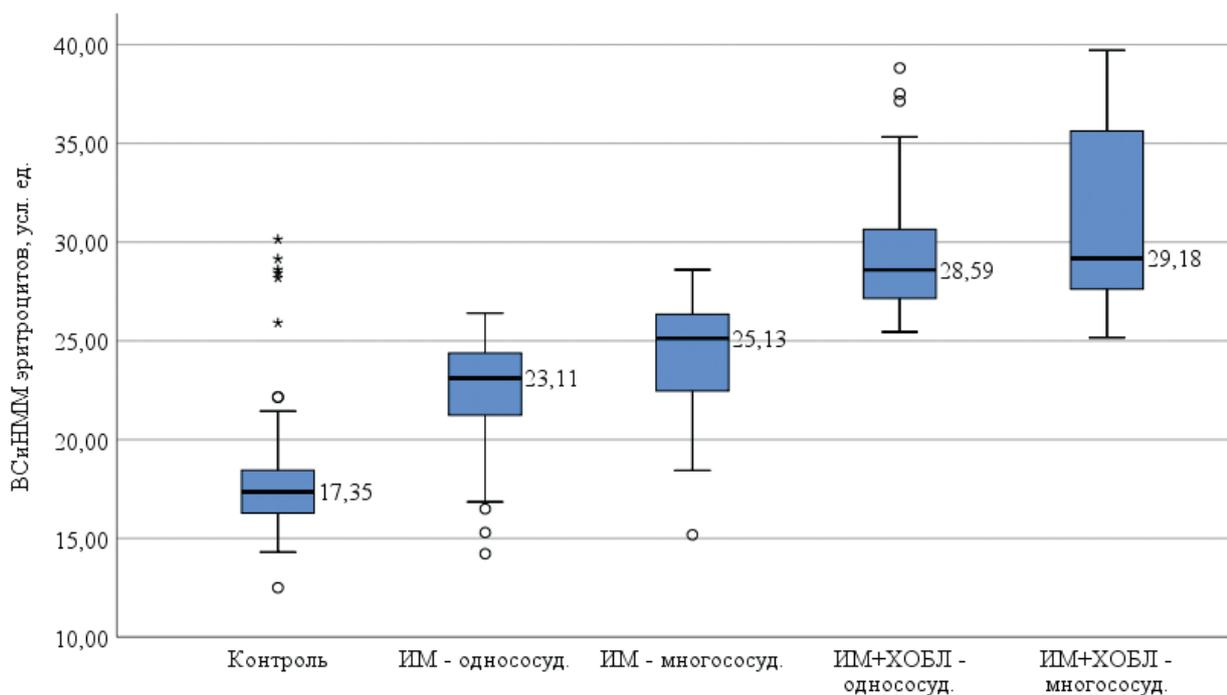


Рис. 3 - Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы эритроцитов (усл. ед.) у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА  
 Fig. 3 - Levels of medium and low molecular weight substances in erythrocytes (conditional units) in patients with MI and MI against COPD depending on the number of affected CA

У больных ИМ с многососудистым поражением уровень ВСиНММ эритроцитов составил 25,13 [18,5; 27,89] усл.ед., что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем у лиц контрольной группы и у больных ИМ с однососудистым поражением. У больных ИМ на фоне ХОБЛ с поражением 1-й КА уровень ВСиНММ эритроцитов составил 28,59 [26,32; 37,88] усл.ед., что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению со значениями в группе контроля и у больных ИМ с поражением 1-й КА. У больных ИМ на фоне ХОБЛ с многососудистым поражением уровень ВСиНММ

эритроцитов составил 29,18 [26,23; 37,69] усл.ед., что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению со значениями в группе контроля и у больных ИМ с многососудистым поражением. Между собой в подгруппах с одно- и многососудистым поражением у больных ИМ на фоне ХОБЛ статистически значимых различий не отмечалось ( $p = 0,46$ ).

Уровень ОП эритроцитов у больных ИМ с поражением 1-й КА был сопоставим со значениями в группе контроля ( $p = 0,39$ ) и составил 0,72 [0,52; 0,82] г/л (рис. 4).

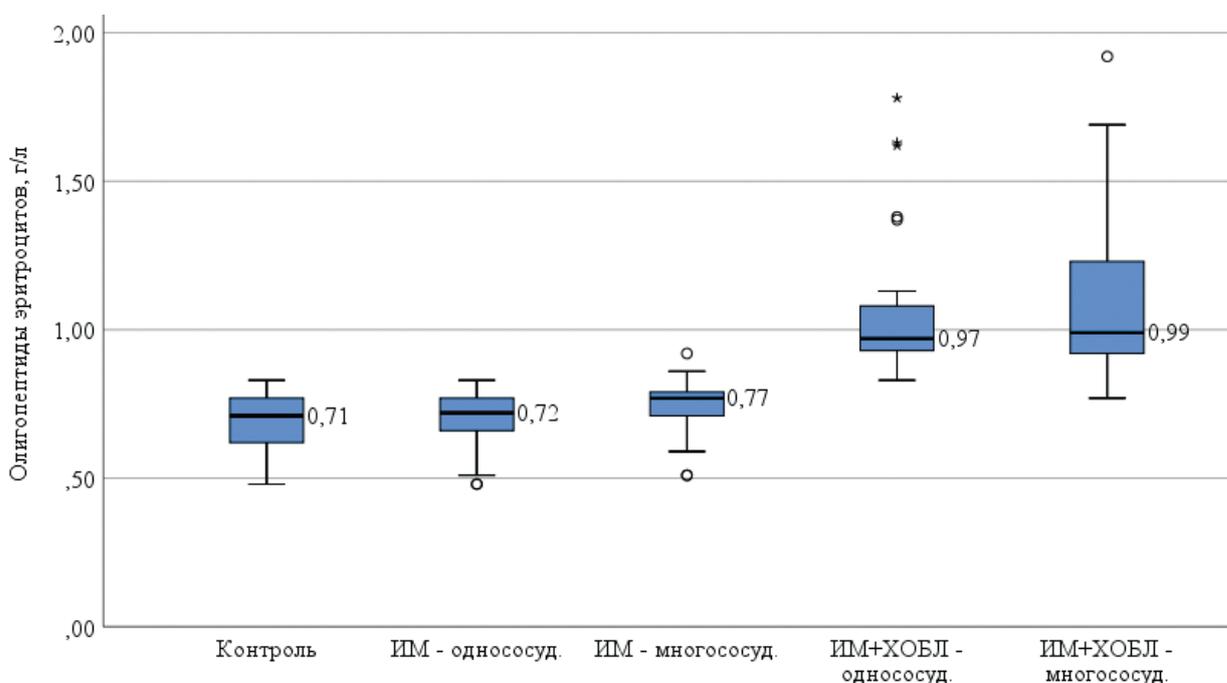


Рис. 4 - Уровень олигопептидов эритроцитов (г/л) у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА

Fig. 4 - Erythrocyte oligopeptide levels (g/l) in patients with MI and MI against COPD depending on the number of affected CA

Среди больных ИМ с многососудистым поражением ОП эритроцитов составил 0,77 [0,59; 0,83] г/л, что было достоверно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ) и у больных ИМ с поражением 1-й КА ( $p = 0,002$ ). Медианы в подгруппах больных ИМ на фоне ХОБЛ не имели статистически значимых отличий и составили 0,97 [0,84; 1,67] г/л у больных с однососудистым поражением и 0,99 [0,85; 1,63] – с многососудистым. Данные показатели статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышали значения в группе контроля и в аналогичных подгруппах больных ИМ и были сопоставимы между собой ( $p = 0,84$ ).

Уровень ВСиНММ мочи составил 34,38 [29,88; 39,61] усл.ед. у больных ИМ с однососудистым поражением и 34,12 [30,15; 37,31] усл.ед. – с многососудистым (рис. 5).

Среди больных ИМ, как при одно-, так и при многососудистом поражении, уровни ОП мочи были

сопоставимы со значениями в группе контроля ( $p = 0,64$  и  $p = 0,11$ ) и между собой ( $p = 0,31$ ). У больных ИМ на фоне ХОБЛ уровень ВСиНММ мочи составил 27,19 [24,18; 35,7] усл.ед., что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе контроля и у больных ИМ с поражением 1-й КА. У больных ИМ на фоне ХОБЛ с многососудистым поражением уровень ВСиНММ составил 27,18 [22,72; 29,64] усл.ед., что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже значений среди лиц контрольной группы и больных ИМ с многососудистым поражением, но не имело статистически значимых отличий от значений у лиц данной подгруппы с однососудистым поражением ( $p = 0,02$ ).

Медиана уровня ОП мочи у больных ИМ с поражением 1-й КА была идентична значениям в группе контроля ( $N = 0,01$ ,  $p = 0,9$ ) и составила 5,44 [4,93; 6,42] г/л (рис. 6).

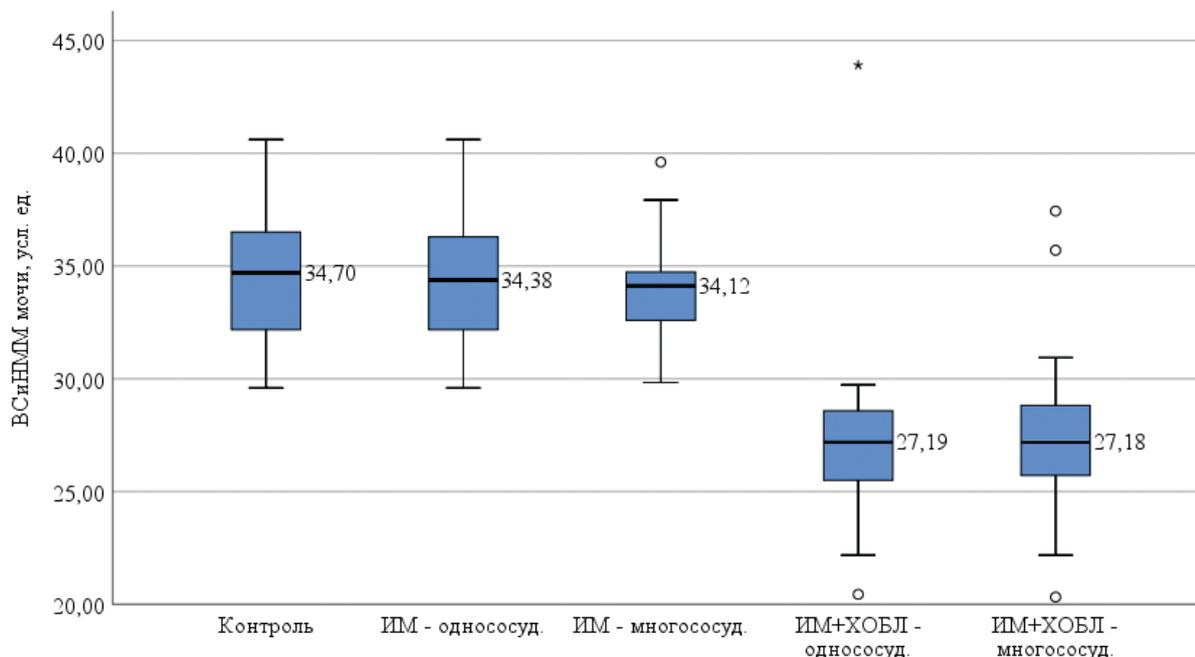


Рис. 5 - Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы мочи (усл. ед.) у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА  
 Fig. 5 - Levels of medium and low molecular weight substances in urine (conditional units) in patients with MI and MI with COPD depending on the number of affected CA

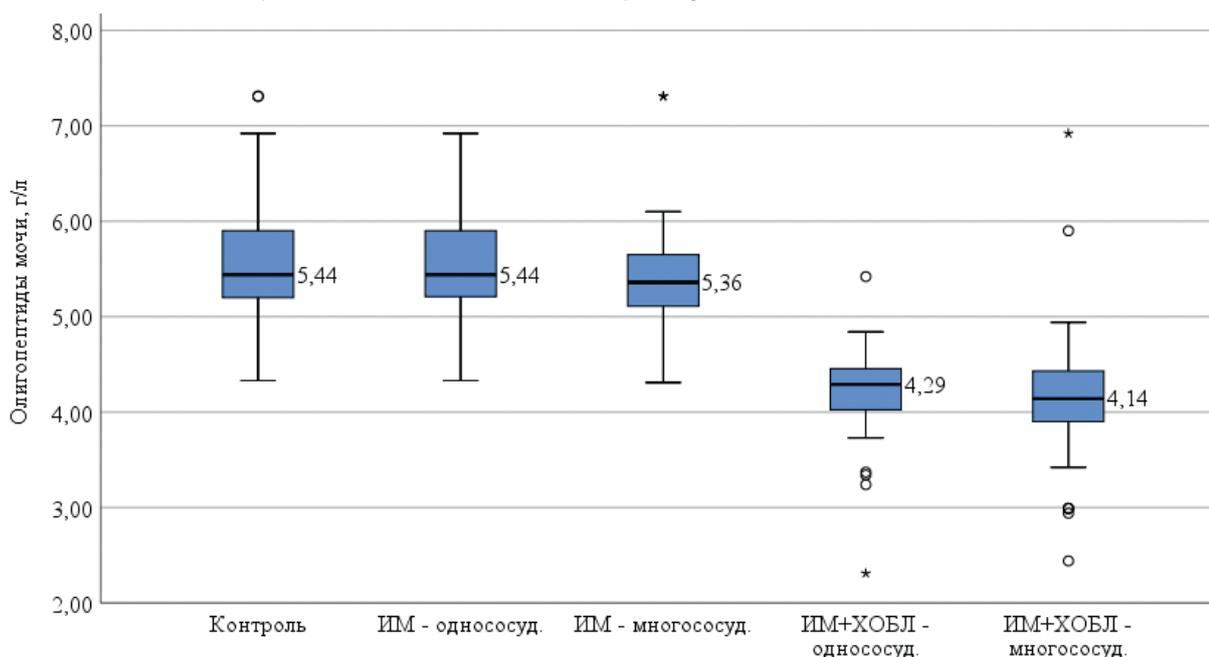


Рис. 6 - Уровень олигопептидов мочи (г/л) у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА  
 Fig. 6 - Urinary oligopeptide levels (g/l) in patients with MI and MI with COPD depending on the number of affected CA

У больных ИМ с многососудистым поражением данный показатель составил 5,36 [4,84; 6,1] г/л, что было сопоставимо со значениями в группе контроля ( $p=0,01$ ) и у больных ИМ с поражением 1-й КА ( $p=0,01$ ). У больных ИМ на фоне ХОБЛ уровень ОП мочи не имел статистически значимых отличий в подгруппах с одно- и многососудистым поражением ( $p=0,52$ ) и составил 4,29 [3,5; 5,3] г/л и 4,14 [3,34; 4,84] г/л соответственно. При этом уровни ОП в обеих под-

группах больных ИМ на фоне ХОБЛ были статистически значимо ( $p<0,001$ ) ниже, чем в группе контроля и в соответствующих подгруппах больных ИМ.

Что касается величины катаболического пула, то ни среди больных ИМ ( $p=0,09$ ), ни среди больных ИМ на фоне ХОБЛ ( $p=0,98$ ) не было выявлено статистически значимых отличий величины катаболического пула в зависимости от количества пораженных КА (таблица 1).

Уровень катаболического пула плазмы и индексы интоксикации у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ при одно- и многососудистом поражении

Table 1

Plasma catabolic pool levels and intoxication indices in patients with MI and MI against COPD in single- and multivessel lesions

	Контроль (n=110)	ИМ		ИМ+ХОБЛ	
		Поражение 1 КА (n=71)	Поражение 2 и более КА (n=59)	Поражение 1 КА (n=50)	Поражение 2 и более КА (n=145)
Катаболический пул	1,48 [1,13; 1,94]	2,52 [1,24; 2,96] p1<0,001	2,53 [2,13; 2,99] p1<0,001 p2=0,09	4,85 [4,11; 5,32] p1<0,001 p3<0,001	4,83 [4,22; 5,7] p1<0,001 p2=0,98 p3<0,001
Индекс эндогенной интоксикации	16,44 [12,85; 23,74]	19,62 [15,10; 30,6] p1<0,001	28,71 [15,79; 35,99] p1<0,001 p2<0,001	55,13 [35,35; 82,86] p1<0,001 p3<0,001	55,6 [44,39; 95,69] p1<0,001 p2=0,69 p3<0,001
Коэффициент интоксикации	0,33 [0,25; 0,49]	0,31 [0,14; 0,47] p1=0,008	0,16 [0,12; 0,45] p1<0,001 p2<0,001	0,08 [0,05; 0,15] p1<0,001 p3<0,001	0,07 [0,04; 0,09] p1<0,001 p2=0,4 p3<0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости с группой соматически здоровых лиц (контроль) (Kruskai-Wallis test)

p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий с больными не Q-ИМ в данной группе (Kruskai-Wallis test)

p<sub>3</sub> – уровень статистической значимости различий с соответствующей подгруппой больных ИМ (Kruskai-Wallis test)

Уровень статистически значимых различий при 5-и сравниваемых группах – 0,005.

Уровень катаболического пула у больных ИМ с поражением 1-й КА составил 2,52 [1,24; 2,96], у больных ИМ с многососудистым поражением – 2,53 [2,13; 2,99], что было статистически значимо (p<0,001) выше, чем у лиц группы контроля. У больных ИМ на фоне ХОБЛ с однососудистым поражением величина катаболического пула достигала 4,85 [4,11; 5,32], что было статистически значимо (p<0,001) выше, чем соответствующий показатель в группе контроля и у больных ИМ с поражением 1-й КА. У больных ИМ с поражением 2-х и более КА величина катаболического пула составила 4,83 [4,22; 5,7], что было статистически значимо (p<0,001) выше значений данного показателя в группе контроля и у больных ИМ с многососудистым поражением.

Индекс эндогенной интоксикации (ИЭИ) у больных ИМ с поражением 1-й КА составил 19,62 [15,10; 30,6], что статистически значимо (p<0,001) превышало значения в группе контроля, а у лиц с поражением 2-х и более КА – 28,71 [15,79; 35,99], что было статистически значимо (p<0,001) выше как по сравнению с контролем, так и по сравнению с больными ИМ с однососудистым поражением. ИЭИ в подгруппах больных ИМ на фоне ХОБЛ был сопоставим между собой (p=0,69) и составил 55,13 [35,35; 82,86] у больных ИМ на фоне ХОБЛ с поражением 1-й КА и 55,6 [44,39; 95,69] – у больных ИМ на фоне ХОБЛ с поражением 2-х и более КА. Уровни катаболического пула в подгруппах коморбидных боль-

ных были статистически значимо (p<0,001) выше по сравнению с контролем и с соответствующими подгруппами больных ИМ.

Коэффициент интоксикации (КИ) у больных ИМ с поражением 1-й КА КИ составил 0,31 [0,14; 0,47], что было сопоставимо со значением у лиц контрольной группы (p=0,008). У больных ИМ с поражением 2-х и более КА КИ был существенно ниже – 0,16 [0,12; 0,45], статистически значимо статистически значимо (p<0,001) отличаясь от значений в группе контроля и у больных ИМ с однососудистым поражением. Наиболее низкие значения КИ определялись у больных ИМ на фоне ХОБЛ. В подгруппе коморбидных больных с однососудистым поражением КИ составил 0,08 [0,05; 0,15], что было статистически значимо (p<0,001) ниже по сравнению со значениями в группе контроля и у больных ИМ с поражением 1-й КА. У больных ИМ на фоне ХОБЛ, имеющих многососудистое поражение по результатам коронарографии, КИ составил 0,07 [0,04; 0,09], что было статистически значимо (p<0,001) ниже, чем в группе контроля и у больных ИМ с многососудистым поражением. У больных ИМ на фоне ХОБЛ КИ не имел достоверных отличий между собой в зависимости от количества пораженных КА (p=0,4).

При интегральной оценке фаз эндогенной интоксикации было выявлено, что среди больных ИМ с поражением 1-й КА лишь 11 (15,5%) человек имели нормальные спектрограммы (рис. 7).

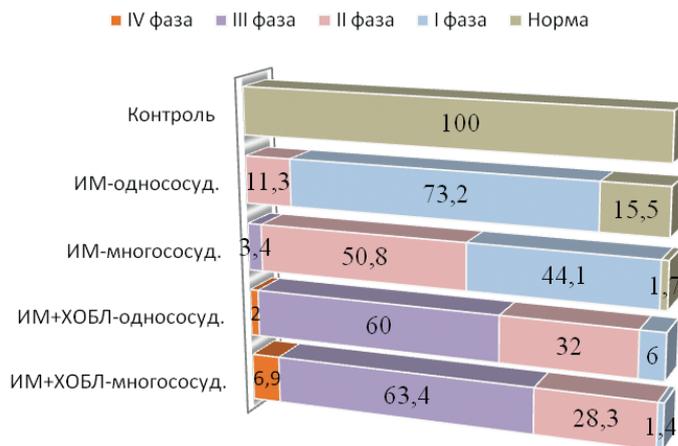


Рис. 7 - Частота встречаемости различных фаз эндогенной интоксикации (%) у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от количества пораженных КА (по распределению ВСиНММ и ОП в плазме крови)  
 Fig. 7 - Frequency of different phases of endogenous intoxication (%) in patients with MI and MI against COPD depending on the number of affected CA (according to the distribution of VSMI and OP in blood plasma)

I фаза эндогенной интоксикации в данной подгруппе выявлялась у 52 (73,2%) больных, II фаза – у 8 (11,3%) больных. III и IV фазы эндогенной интоксикации в данной подгруппе не выявлялись.

При многососудистом поражении норма определялась только у 1 (1,7%) больного ИМ. Это было существенно ниже, чем в группе контроля ( $\chi^2$  с погр. Йетса=37,4;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ) и сопоставимо с больными ИМ с поражением 1-й КА ( $\chi^2$  с погр. Йетса =4,76;  $df=1$ ;  $p=0,03$ ). I стадия эндогенной интоксикации выявлялась у 26 (44,1%) больных, что было достоверно выше, чем в группе контроля ( $\chi^2=12,14$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ) и сопоставимо с данными, полученными в группе больных ИМ с однососудистым поражением ( $\chi^2=2,93$ ;  $df=1$ ;  $p=0,09$ ). II стадия эндогенной интоксикации определялась у 30 (50,8%) больных. Это было статистически значимо выше, чем в контроле ( $\chi^2$  с погр. Йетса =32,89;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ) и у больных ИМ с поражением 1 КА ( $\chi^2=13,3$ ;  $df=1$ ;  $p<0,001$ ). В этой подгруппе у 2 (3,4%) больных определялась III стадия эндогенной интоксикации, не определяемая в предыдущих подгруппах.

Нормальные спектрограммы отсутствовали у больных ИМ на фоне ХОБЛ как при одно-, так и при многососудистом поражении. I стадия эндогенной интоксикации определялась у 3 (6%) больных ИМ на фоне ХОБЛ с поражением 1 КА и 2 (1,4%) больных с поражением 2 и более КА, что было сопоставимо между собой ( $\chi^2$  с погр. Йетса =1,45;  $df=1$ ;  $p=0,23$ ). II стадия эндогенной интоксикации выявлялась у 16 (32%) больных ИМ на фоне ХОБЛ с однососудистым поражением и у 41 (28,3%) больного данной группы с многососудистым поражением, что также не было статистически значимо ( $\chi^2=0,13$ ;  $df=1$ ;  $p=0,71$ ). III стадия выявлялась также практически с одинаковой частотой – у 30 (60%) и 92 (63,4%) больных соответственно ( $\chi^2$  с погр. Йетса =0,01;  $df=1$ ;  $p=0,94$ ). IV стадия в подгруппе с многососудистым поражением выявлялась более часто – у 10 (6,9%) человек в подгруппе с многососудистым поражением против 1 (2%) – при однососудистом, однако отличия не были статистически значимыми ( $\chi^2$  с погр. Йетса =0,77;  $df=1$ ;  $p=0,38$ ).

**Обсуждение.** Результаты множества исследований подтверждают факт наличия синдрома эндогенной интоксикации при различной, как острой, так и хронической, соматической патологии. Одними из убедительных маркеров эндогенной интоксикации являются вещества средней и низкой молекулярной массы. Несмотря на это, работы по изучению синдрома эндогенной интоксикации у больных с кардиальной и респираторной патологиями посредством изучения веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов невелико. Так, Нургалева Е.А. с соавт. (2012) определяли ВНиСММ в плазме крови и на эритроцитах, а также величину катаболического пула в экспериментальном постреанимационном периоде у крыс [1]. Было выявлено волнообразное повышение ВНиСММ в плазме крови и на эритроцитах (первая волна – на 1 и 3 сутки, а вторая – на 10 и 14 сутки) с одновременным повреждением легочной ткани. Эндотоксинемия сопровождалась повреждением легочной ткани: полнокровием и дилатацией сосудов межальвеолярных перегородок, сосудистым стазом, выходом форменных элементов крови за пределы сосудистой стенки. Авторами был сделан вывод о том, что эндотоксикоз в постреанимационном периоде имеет волнообразное течение и оказывает повреждающее воздействие на легочную ткань.

Кондратьев А.И. с соавт. (2010) изучали системный воспалительный ответ при осложненном течении острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета. При проведении динамического изучения ВСиНММ в плазме крови и на мембранах эритроцитов у пациентов с острым коронарным синдромом без сопутствующего сахарного диабета и с наличием такового было выявлено увеличение концентрации токсинов в плазме практически в 2 раза, а на эритроцитах – в 3 раза по отношению к контролю. Содержание ВСиНММ на эритроцитах в группе коморбидных больных было на 58% больше, чем у пациентов с острым коронарным синдромом без сопутствующего сахарного диабета, а в плазме это увеличение составляло около 36%. Авторами был сде-

лан вывод, что наличие фонового сахарного диабета типа 2 при остром коронарном синдроме характеризуется более высокими показателями неинфекционного синдрома системной воспалительной реакции, что, вероятно, связано с наличием диабетической кардиомиопатии, макро- и микроангиопатий [21].

**Заключение.** Количество пораженных сосудов, а, следовательно, и объем ишемизированного миокарда, влияет на выраженность эндогенной интоксикации у больных ИМ в качестве монозоологии. Поскольку при этом элиминационная функция органов выделения не нарушена, можно заключить, что интоксикация обусловлена продукцией токсинов в условиях ишемии и некроза миокарда. В условиях кардиореспираторной коморбидности ХОБЛ вносит существенный вклад в развитие эндогенной интоксикации, усугубляя ее и нивелируя различия, имеющие место при монозоологии. Полученные результаты могут в дальнейшем использоваться при составлении прогностических алгоритмов и реализации персонализированного подхода к ведению пациентов с инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ.

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

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

#### Литература / References

1. Нургалеева Е.А., Еникеев Д.А., Фаршатова Е.Р., и др. Роль эндотоксикоза постреанимационного периода, цитокинового профиля, уровня гликозамингликанов в механизмах повреждения легочной ткани // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, вып. 3. – С.90-94. [Nurgaleeva EA, Enikeev DA, Farshatova ER, et al. Rol' endotoksikoza postreanimatsionnogo perioda, citokinovogo profilya, urovnya glikozaminoglikanov v mekhanizmah povrezhdeniya legochnoj tkani [The role of endotoxemia in post resuscitation period, cytokine profile, glycosaminoglycans level in the mechanisms of lung tissue damage]. Astrahanskij medicinskij zhurnal [Astrakhan medical journal]. 2012; 7 (3): 90-94. (In Russ.)].
2. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С.3-8. [Karyakina EV, Belova SV. Molekuly srednej massy kak integral'nyj pokazatel' metabolicheskikh narushenij (obzor literatury) [Average mass molecules as an integral index of metabolic disorders (review of literature)]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]. 2004; 3: 3-8. (In Russ.)].
3. Золотавина М.Л., Пашина Е.В. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации // Наука и мир. – 2014. – Т. 11, вып. 15. – С.38-41. [Zolotavina ML, Pashina EV. Sovremennye metodologicheskie problemy ocenki endogennoj intoksikacii [Modern problems of science and education]. Nauka i mir [Science and World]. 2014; 11 (15): 38-41. (In Russ.)].
4. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. [Pashina EV, Zolotavina ML. Kompleks biohimicheskikh pokazatelej v ocenke formirovaniya stadij endogennoj intoksikacii v kletke [Complex of biochemical indices in the assessment of the formation of stages of endogenous intoxication in a cell]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2019; 6. (In Russ.)]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29437>
5. Обухова Л.М., Ведунова М.В., Конторщикова К.Н., Добротина Н.А. Морфофизиологический анализ плазмы крови при эндогенной интоксикации // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2007. – № 6. – С.104-107. [Obuhova LM, Vedunova MV, Kontorshchikova KN, Dobrotina NA. Morfofiziologicheskij analiz plazmy krovi pri endogennoj intoksikacii [Morphophysiological analysis of blood plasma in endogenous intoxication]. Vestnik Nizhegorodskogo universiteta imeni NI Lobachevskogo [Bulletin of NI Lobachevsky Nizhny Novgorod University]. 2007; 6: 104-107. (In Russ.)].
6. Скотников А.С., Дохова О.М., Шульгина Е.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ // Архив внутренней медицины. – 2015. – Т. 5, вып. 25. – С.49-54. [Skotnikov AS, Dohova OM, Shul'gina ES. Sistemnoe vospalenie i oslozhneniya «sosudistoj» komorbidnosti u bol'nyh HOBL [Systemic inflammation and complications of «vascular» comorbidity in COPD patients]. Arhiv vnutrennej mediciny [Archives of Internal Medicine]. 2015; 5 (25): 49-54. (In Russ.)].
7. Верткин А.Л., Ховасова Н.О. Коморбидный пациент – Москва: Эксмо, 2015. – 160 с. [Vertkin AL, Hovasova NO. Komorbidnyj pacient [Comorbid patient]. Moskva: Eksmo [Moscow: Eksmo]. 2015; 160 p. (In Russ.)].
8. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, вып. 2. – С.71-79. [Putilina MV. Komorbidnyj pacient v real'noj klinicheskoy praktike [Comorbid patient in real clinical practice]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2017; 19 (2): 71-79. (In Russ.)].
9. Казмирова О.В., Газалиева М.А. Перспективы изучения коморбидных состояний в клинической медицине // Медицина и экология. – 2017. – № 3. – С.8-16. [Kazimirova OV, Gazaliev MA. Perspektivy izucheniya komorbidnyh sostoyanij v klinicheskoy medicine [Prospects for the study of comorbid conditions in clinical medicine]. Medicina i ekologiya [Medicine and ecology]. 2017; 3: 8-16. (In Russ.)].
10. Зафиреки В.К., Намитокоев А.М., Космачева Е.Д., и др. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких // Кардиология. – 2016. – Т. 56, вып. 5. – С.30-36. [Zafiraki VK, Namitokov AM, Kosmacheva ED, et al. Izmenenie klinicheskoy kartiny ostrogo koronarnogo sindroma pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Changes in clinical picture of acute coronary syndrome in chronic obstructive pulmonary disease]. Kardiologiya [Cardiology]. 2016; 56 (5): 30-36. (In Russ.)].

11. *Акрамова Э.Г., Хамитова Р.Я.* Сопутствующая кардиальная патология у больных ХОБЛ: диагностика и экономика // *Терапевтический архив*. – 2014. – № 3. – С.24-27. [*Akratova EG, Hamitova RYa.* Sopotstvuyushchaya kardial'naya patologiya u bol'nyh HOBL: diagnostika i ekonomika [Associated cardiac pathology in COPD patients: diagnosis and economics]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Archives]. 2014; 3: 24-27. (In Russ.)].
12. *Прокофьева Т.В., Липницкая Е.А., Кузмичев Б.Ю.,* и др. Влияние хронической обструктивной болезни легких на уровень гомоцистеинемии и состояние коронарных сосудов у больных инфарктом миокарда // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97, вып. 10. – С.12-18. [*Prokof'eva TV, Lipnickaya EA, Kuzmichev BYu,* et al. Vliyanie hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih na uroven' gomocisteinemii i sostoyanie koronarnykh sosudov u bol'nykh infarktomiokarda [Effect of chronic obstructive pulmonary disease on homocysteinemia level and coronary vascular status in patients with myocardial infarction]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and lung diseases]. 2019; 97 (10): 12-18. (In Russ.)]. DOI: ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-10-12-18
13. *Кузмичев Б.Ю., Воронина Л.П., Тарасочкина Д.С.,* и др. Гипергомоцистеинемия как фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // *Астраханский медицинский журнал*. – 2019. – Т.14, вып. 3. – С.79-88. [*Kuz'michev BYu, Voronina LP, Tarasochkina DS,* i dr. Gipergomocisteinemiya kak faktor riska oslozhnennogo techeniya infarkta miokarda na fone hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih [Hyperhomocysteinemia as a risk factor for complicated course of myocardial infarction against chronic obstructive pulmonary disease]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan Medical Journal]. 2019; 14 (3): 79-88. (In Russ.)]. DOI: 10.17021/2019.14.3.79.87
14. *Перуцкий Д.Н., Коваленко И.Б., Константинов С.Л.,* и др. Современные подходы к оценке многососудистого поражения коронарного русла у больных хронической ишемической болезнью сердца // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2011. – Т. 7, вып. 6. – С.744-751. [*Peruckij DN, Kovalenko IB, Konstantinov SL,* et al. Sovremennye podhody k ocenke mnogososudistogo porazheniya koronarnogo rusla u bol'nykh hronicheskoy ishemichekoy boleznyu serdca [Modern approaches to assessment of multivessel coronary lesions in patients with chronic coronary heart disease]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2011; 7 (6): 744-751. (In Russ.)].
15. *Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Мирзаев С.Г.,* и др. Хроническая обструктивная болезнь легких у больных ишемической болезнью сердца ухудшает отдаленный прогноз после чрескожных коронарных вмешательств // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61, вып. 11. – С.24–32. [*Zafiraki VK, Kosmacheva ED, Mirzaev SG,* et al. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkih u bol'nykh ishemichekoy boleznyu serdca uhdshaet otdalennyj prognoz posle chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv [Chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary heart disease worsens long-term prognosis after percutaneous coronary interventions]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2021; 61 (11): 24–32. (In Russ.)].
16. *Зафираки В.К., Космачева Е.Д.* Клинические особенности проявлений ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2017. – Т. 24, вып. 6. – С.48-53. [*Zafiraki VK, Kosmacheva ED.* Klinicheskie osobennosti proyavleniy ishemii miokarda u bol'nykh stabil'noj stenokardiej v sochetanii s hronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkih [Clinical features of myocardial ischemia manifestations in patients with stable angina pectoris combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2017; 24 (6): 48-53. (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-48-53
17. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. – 2018. [Chetvertoe universal'noe opredelenie infarkta miokarda [The fourth universal definition of myocardial infarction]. 2018. (In Russ.)]. <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/3259/2531>
18. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии. – 2020. – 157 с. [Ostryj infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendacii. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, Obshchestvo specialistov po neotlozhnoj kardiologii. – 2020. – 157 p. (In Russ.)]. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_OKS\\_sST.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf)
19. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии. – 2020. – 152 с. [Ostryj koronarnyj sindrom bez pod'ema segmenta ST elektrokardiogrammy: klinicheskie rekomendacii [Acute coronary syndrome without ST-segment elevation electrocardiogram: clinical guidelines]. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, Obshchestvo specialistov po neotlozhnoj kardiologii [Ministry of Health of the Russian Federation, Society of Specialists in Emergency Cardiology]. 2020; 152 p. (In Russ.)]. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_OKS\\_bST](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST)
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2022; 177 p. GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\_WMV
21. *Кондратьев А.И., Лукач В.Н., Долгих В.Т., Савилова В.В.* Системное воспаление при осложненном течении острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011. – № 1. – С.26-30. [*Kondrat'ev AI, Lukach VN, Dolgih VT, Savilova VV.* Sistemnoe vospalenie pri oslozhnennom techenii ostrogo koronarnogo sindroma na fone saharnogo diabeta 2 tipa [Systemic inflammation in the complicated course of acute coronary syndrome against the background of type 2 diabetes mellitus]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological Physiology and Experimental Therapy]. 2011; 1: 26-30. (In Russ.)].

## ПРИМЕНЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

**СОРОКИНА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6264-4632; канд. мед. наук, заведующий терапевтическим отделением клиники госпитальной терапии, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, телефон: +79138160744, e-mail: gbsmp.sorokinatyana@mail.ru

**ДАВЫДОВА ВАЛЕНТИНА ВАЛЕРИЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2292-5974; врач-терапевт, гастроэнтеролог терапевтического отделения клиники госпитальной терапии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, телефон: (3822) 901101 доб. 1313, e-mail: davydova\_val\_val@mail.ru

**КОЛЕСНИК НАТАЛИЯ ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4213-2389; врач-терапевт, кардиолог терапевтического отделения клиники госпитальной терапии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, телефон: (3822) 901101 доб. 1313, e-mail: nataliyakolesnik70@gmail.com

**БОЛВАНЦЕВА АЛЕНА ИГОРЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6095-6598; врач-терапевт клиники госпитальной терапии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, телефон: (3822) 901101 доб. 1313, e-mail: abolvanceva@gmail.com

**САМОЙЛОВА ЮЛИЯ ГЕННАДЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2667-4842, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, руководитель центра клинических исследований ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, главный специалист Департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, телефон: +79138267424, e-mail: samoilova\_y@inbox.ru

**ОЛЕЙНИК ОКСАНА АЛЕКСЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2915-384X, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, эксперт центра клинических исследований ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, телефон: +79138503840, e-mail: oleynikoa@mail.ru

**ТОЛМАЧЕВ ИВАН ВЛАДИСЛАВОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2888-5539, канд. мед. наук, руководитель Целевой поисковой лаборатории медико-инженерных технологий Фонда перспективных исследований, доц. каф. медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО СибГМУ. 634050, Томск, Московский тракт 2, телефон: +79095419329, e-mail: ivantolm@mail.ru

**Реферат. Введение.** Неспецифичность клинических проявлений начальной стадии неалкогольной жировой болезни печени – стадии стеатоза является причиной несвоевременной коррекции и прогрессирования данного заболевания. Цель исследования – проведение рандомизированного открытого сравнительного исследования для определения эффективности применения биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox» в качестве источника органических соединений при нарушениях функции печени. **Материалы и методы.** Исследование было одноцентровым рандомизированным открытым и включало изучение возможности применения в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени продукта растительного происхождения «ФанДетокс/FanDetox» у пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с верифицированным диагнозом ожирение и наличием признаков стеатогепатоза, на фоне базовой терапии препаратом «Карсил Форте / Carsil Forte». Исследование проводилось с привлечением 68 человек сопоставимых по полу и возрасту, 34 из которых составили основную группу наблюдения, участники которой принимали исследуемый продукт по 1 саше 2 раза в день после еды в виде суспензии, полученной после размешивания порошка в 100 мл воды. 34 пациента составили группу сравнения. В качестве фонового лекарственного средства для обеих групп выбран препарат «Карсил Форте / Carsil Forte». Длительность терапии для каждого участника исследования составила 3 месяца. Процесс наблюдения включал визиты пациентов с проведением сбора подробного анамнеза, терапевтического осмотра и проведением лабораторного и инструментального обследования. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. **Результаты и их обсуждение.** Было показано улучшение субъективного самочувствия пациентов, уменьшение эхоскопических проявлений жирового гепатоза, сокращение продольного размера печени, снижение проявлений синдрома цитолиза и уровня билирубина, а также достоверная положительная динамика показателей липидного спектра в крови пациентов, получавших комплексную терапию, включающую применение биологически активной добавки «ФанДетокс/FanDetox» по сравнению с группой сравнения, проходящую терапию фоновым препаратом «Карсил Форте / Carsil Forte». **Выводы.** Установлено, что прием биологически активной добавки «ФанДетокс/FanDetox» способствует уменьшению проявлений жирового гепатоза, уменьшению продольного размера печени, показателей биохимии крови и общего самочувствия пациентов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, биологически активная добавка, липидный спектр  
**Для ссылки:** Применение органических соединений в терапевтической практике при нарушениях функции печени / Т.В. Сорокина, В.В. Давыдова, Н.Ю. Колесник [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С. 60—66. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).60-66

## APPLICATION OF ORGANIC COMPOUNDS IN THERAPEUTIC PRACTICE FOR LIVER FUNCTION DISTURBANCES

**SOROKINA TATIANA V.**, ORCID ID: 0000-0002-6264-4632; Candidate of Medical Sciences, Head of the Internal medicine department of the Hospital of Internal medicine, Assistant professor of the Department of Propaedeutic of

Internal Diseases with a course of therapy of the Pediatric Faculty of the Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Moskovsky Tract, 2, tel. +79138160744, e-mail: gbsmp.sorokinatyana@mail.ru

**DAVYDOVA VALENTINA V.**, ORCID ID: 0000-0002-2292-5974; internist, gastroenterologist of the Internal medicine department of the Hospital of Internal medicine of the Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Moskovsky Tract, 2, tel. (3822) 901101 ext. 1313, e-mail: davydova\_val\_val@mail.ru

**KOLESNIK NATALIA Yu.**, ORCID ID: 0000-0003-4213-2389; internist, cardiologist of the Internal medicine department of the Hospital of Internal medicine of the Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Moskovsky Tract, 2, tel. (3822) 901101 ext. 1313, e-mail: nataliyakolesnik70@gmail.com

**BOLVANTSEVA ALYONA I.**, ORCID ID: 0000-0001-6095-6598; internist in the Hospital of Internal medicine of the Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Moskovsky Tract, 2, tel. (3822) 901101 ext. 1313, e-mail: abolvanceva@gmail.com

**SAMOYLOVA YULIA G.**, ORCID ID: 0000-0002-2667-4842 - Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine with a course in Clinical Pharmacology, Head of the Clinical Research Center of the Siberian State Medical University, Chief Specialist of the Tomsk Region Department of Health for Medical Prevention, 634050, Tomsk, Moskovsky Tract, 2, tel. +79138267424, e-mail: samoilova\_y@inbox.ru

**OLEYNIK OXANA A.**, ORCID ID: 0000-0002-2915-384X - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine with a course of Clinical Pharmacology, expert of the Center for Clinical Research of the Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Moskovsky Tract, 2, tel. +79138503840, e-mail: oleynikoa@mail.ru

**TOLMACHEV IVAN V.**, ORCID ID: 0000-0002-2888-5539, Candidate of Medical Sciences, head of Target Search Laboratory of Medical Engineering Technologies of the Foundation for Advanced Research, Assoc. Professor of the Department of Medical and Biological Cybernetics of the Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Moskovsky Tract 2, tel. +79095419329, e-mail: ivantolm@mail.ru

**Abstract. Introduction.** The nonspecificity of the clinical manifestations of the initial stage of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - the stage of steatosis, is the reason for the untimely correction and progression of this disease. **Aim.** The aim of the study was to conduct a randomized open comparative study to determine the effectiveness of the use of the food supplement FanDetox as a source of organic compounds in liver function disorders. **Material and methods.** This study was a single-center randomized open one and included the study of the possibility of using the herbal product FanDetox in the complex therapy of NAFLD in patients aged 18 to 75 years with a verified diagnosis of obesity and the presence of signs of steatohepatosis, against the background of basic therapy with Carsil Forte. The study was conducted with the involvement of 68 people matched by sex and age, 34 of whom made up the main observation group, whose participants took the study product 1 sachet 2 times a day after meals, in the form of a suspension obtained after mixing the powder in 100 ml of water. The rest 34 patients made up the comparison group. Carsil Forte was chosen as a background drug for both groups. The duration of therapy for each study participant was 3 months. The follow-up process included patient visits with a detailed medical history, therapeutic examination, and laboratory and instrumental examinations. Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics 23 program. **Results and discussion.** As a result, an improvement in the subjective well-being of patients, a decrease in the echoscopic manifestations of fatty hepatosis, a decrease in the longitudinal size of the liver, a decrease in the manifestations of the cytolysis syndrome and bilirubin levels, as well as a significant positive dynamics of the lipid spectrum in the blood of patients who received complex therapy, including the use of the FanDetox biologically active additive, compared with the comparison group undergoing therapy with the background drug Carsil Forte, were shown. **Conclusion.** It has been established that taking the food supplement FanDetox helps to reduce the manifestations of fatty hepatosis, reduce the longitudinal size of the liver, blood biochemistry indicators and the general well-being of patients.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, dietary supplement, lipid spectrum

**For reference:** Sorokina TV, Davydova VV, Kolesnik NYu, Bolvantseva AI, SamoiloVA YuG, Oleynik OA, Tolmachev IV. Application of organic compounds in therapeutic practice for liver function disturbances. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 60—66. **DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(2).60-66

**В**ведение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает значительное место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта. Распространенность НАЖБП составляет порядка 20–40% по данным литературных источников [1, 2]. В последнее время в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждаются вопросы роста НАЖБП [3,4,5]. За последние 20 лет количество пациентов с НАЖБП увеличилось в 2 раза [1, 2, 6].

В Российской Федерации частота выявления НАЖБП выросла с 27,0% в 2007 г. до 37,1% в 2014 г. и заняла первое место среди заболеваний печени [7, 8]. Несмотря на определенные достижения фармакотерапии данной патологии, одна из основных проблем – это неспецифичность клинических проявлений начальной стадии НАЖБП – стадии стеатоза печени, что может служить причиной несвоевременного лечения и прогрессирования заболевания [6, 9, 10]. В РФ наблюдается тенденция к

увеличению доли неалкогольного стеатогепатита с 16,8% в 2007 г. до 24,4% в 2015 г. и цирроза печени с 2,9% до 4,9%, соответственно [11]. Механизмы, лежащие в основе развития НАЖБП, представляются довольно сложными и изучены недостаточно. Важное место в развитии НАЖБП занимают ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, являющиеся компонентами метаболического синдрома [4,12,13]. Дискутабельным остается вопрос о стеатозных изменениях в печени, которые могут быть важнейшим триггерным компонентом метаболического синдрома [13]. В последние годы в патогенезе НАЖБП большое значение придается нейрогормональным регуляторным факторам [8]. Важным в связи с этим является выяснение и оценка роли гормональных регуляторных звеньев в развитии НАЖБП. В литературе обсуждается вопрос о развитии желчнокаменной болезни (ЖКБ) при НАЖБП [3]. Стеатоз в настоящее время является вторичным состоянием

по отношению к инсулинорезистентности, ожирению, дислипидемии, что осложняет его терапию. Отсутствуют данные об эффективности комбинированной терапии, особенно фитотерапии. Основные исследования проведены на стадии стеатогепатита, фиброза или осложненного течения. Между тем ограниченные возможности ранней диагностики, сложность патогенеза и вопросов, касающихся особенностей клинического течения НАЖБП в зависимости от сопутствующих факторов, создают значительные трудности при выборе оптимального комплекса лечебных мероприятий. Все вышеизложенное позволяет считать актуальным и своевременным проведение дальнейшей разработки методов по исследованию эффективности и безопасности терапии НАЖБП и совершенствованию методов лечения. Одним из возможных методов лечения может быть применение комплексной терапии с использованием продуктов растительного происхождения.

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox» в качестве источника органических соединений при нарушениях функции печени.

**Материалы и методы исследования.** Исследуемый продукт – биологически активная добавка к пище «ФанДетокс / FanDetox» (производитель: «BIONUTRIGEN CO., LTD.», BVC #207 KRIBB, 125 Gwahak-ro, Yuseong, Daejeon, Южная Корея) — продукт, разработанный корейским ученым Сонг Хе Боком для восстановления и защиты печени от токсического действия алкоголя, лекарств, некачественной пищи и других вредных веществ. Состав исследуемого продукта: экстракт плодов хурмы, экстракт ягод годжи, экстракт кожуры цитрусовых, экстракт гречихи посевной, экстракт ростков сои, декстрин, аскорбиновая кислота.

Свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.11.003.E.011743.12.14 от 15.12.2014 г. Экспертное заключение ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора на биологически активную добавку к пище «ФанДетокс» (FanDetox) №509 от 24.07.2014 г. 231014 №10-2ФЦ/4708.

Исследование было рандомизированное открытое сравнительное одноцентровое. Проведено у пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с верифицированным диагнозом ожирение, наличием признаков стеатогепатоза в количестве 68 человек сопоставимых по полу и возрасту, 34 из которых составили основную группу наблюдения, участники которой принимали исследуемый продукт по 1 саше 2 раза в день после еды в виде суспензии, полученной после размешивания порошка в 100 мл воды. 34 пациента составили группу сравнения. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие, утвержденное этическим комитетом исследовательского центра ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. В качестве фонового лекарственного средства для обеих групп выбран препарат «Карсил Форте / Carsil Forte». Длительность терапии для каждого участника исследо-

вания составила 3 месяца. Процесс наблюдения включал визиты пациентов с проведением сбора подробного анамнеза, терапевтического осмотра и проведения лабораторного и инструментального обследования. Лабораторные исследования: общий анализ крови проводился на гематологическом анализаторе Sysmex XN (Sysmex Corporation, Япония), определение биохимических параметров (активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛат), аспаратаминотрансферазы (АСат), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТп), количество общего билирубина, общего белка, общей щелочной фосфатазы, глюкозы, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, липидный спектр) выполнялись на анализаторе Architect c4000 (Abbott, USA) стандартными методиками.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов брюшной полости (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, селезенки) проводили с использованием УЗ-сканеров Toshiba Aplio MX и Canon Aplio I 700. Для электрокардиографического исследования (ЭКГ) использовали электрокардиограф ECG 9022K. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2018. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля), средней величины (M) и стандартного отклонения (SD)  $M \pm SD$  или средней величины (M) и 95% доверительного интервала (ДИ)  $M [95\% \text{ ДИ}]$ . Критический уровень значимости  $p$  для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведено обследование 68 пациентов с НАЖБП на стадии жирового гепатоза. Результаты исследований фиксировались в разработанных клинико-информационных картах.

При активном сборе анамнеза погрешности в питании отмечали 72,3 % участников обследования (нерегулярное питание, обильная еда, присутствие жирной и жареной пищи). Пациенты в группе наблюдения имели повышенную массу тела (индекс массы тела по Кетле до 30) в 26,5% случаев. Ожирение I степени (индекс массы тела (ИМТ) 30 – 34,9) наблюдалось у 37,5% больных. Ожирение II степени (ИМТ от 35 до 39,9) – у 29,7%, ожирение III степени (ИМТ 40 и более) – у 6,3% участников обследования. В целом в группе наблюдения 73,5% пациентов страдали ожирением. Наследственный фактор по заболеваниям гепатобилиарной системы имел место в 46,4%. В исследовании на курение указывали 18,9% пациентов. Давность появления симптомов патологии печени у ряда пациентов определить сложно, так как жалоб со стороны гепатобилиарной системы они не предъявляли и изменения со стороны печени были выявлены случайно при обследовании.

В результате исследования выявлено наличие 2-4 сопутствующих заболеваний пищеварительной

системы у пациентов с жировым гепатозом. Выявленные сопутствующие заболевания были в стадии ремиссии.

Таким образом, жалобы и клиническая картина больных НАЖБП на стадии стеатоза неспецифичны. Отсутствие жалоб не исключает у пациентов наличия НАЖБП, что требует проведения дополнительных методов исследования. Активно жалоб не предъявляли, но при расспросе пациенты отмечали, что их беспокоят тяжесть в животе, правом

подреберье после приема пищи, утомляемость, жалобы, связанные с лишним весом (одышка при ходьбе, потливость, боли в суставах).

В ходе проводимой терапии у больных группы наблюдения отмечались положительные изменения при объективном обследовании: снижение болезненности в области правого подреберья и выраженности желчно-пузырных симптомов (Таблица 1), что может быть связано с холеретическим и литолитическим действием исследуемого продукта.

Динамика частоты выявления физикальных симптомов при исследовании пищеварительной системы в ходе проводимого лечения

Таблица 1

Dynamics of the frequency of detection of physical symptoms in the study of the digestive system during the treatment

Table 1

Симптомы	Группа наблюдения (n=34)			Группа сравнения (n=34)		
	До лечения (%)	После лечения (%)	p	До лечения (%)	После лечения (%)	p
Обложенность языка	29,8	27,7	0,03	30,3	28,1	0,02
Пальпаторная болезненность	33,3	17,5	0,02	36,9	34,3	0,05
Правое подреберье	15,8	12,3	0,05	17,2	15,6	0,06
Эпигастральная область	14,5	12,3	0,06	12,5	10,6	0,07
Левое подреберье	13,3	12,6	0,03	12,6	10,8	0,05
Околопупочная область	15,8	13,8	0,04	19,7	16,1	0,05
Желчно-пузырные симптомы (+)	73,7	41,5	0,003	75,3	49,9	0,002

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню до лечения.

Оценка функционального состояния печени по результатам биохимического исследования крови на этапе скрининга у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени выявила изменения показателей липидного обмена в сторону увеличения ХС 5,1 [3,3;7,6] ммоль/л, ХС ЛПОНП 0,60 [0,36;1,82] ммоль/л, ХС ЛПНП 3,15 [0,45; 5,04] ммоль/л, ТГ 1,55 [0,8; 4,0] ммоль/л, КА 3,9 [1,9;8,5] Ед и уменьшения ЛПВП 1,1 [0,6; 2,0] ммоль/л. Полученные результаты свидетельствуют о наличии атерогенной дислипидемии у пациентов НАЖБП на стадии стеатоза. При этом необходимо отметить, что на фоне проведения терапии в сочетании с применением «ФанДетокс / FanDetox» зарегистрирована положительная динамика показателей липидов, преимущественно уровня ХС 4,88[2,8;7,7] ммоль/л (p=0,003), КА 3,5 [1,9;6,5] Ед (p=0,002) и увеличения ЛПВП 1,2 [0,6;1,7] ммоль/л (p=0,046) (Рисунок 1, 2). По горизонтальной оси графиков отмечены визиты по мере их проведения, а по вертикали полученные усредненные результаты каждого визита среди всех пациентов обеих групп.

Значения остальных показателей липидного обмена не имели достоверно значимой разницы ХС ЛПОНП 0,66 [0,25; 1,5] ммоль/л (p=0,054), ХС ЛПНП 2,95 [1,89;4,6] ммоль/л (p=0,06), ТГ 1,4 [0,6;3,3] ммоль/л (p=0,056).

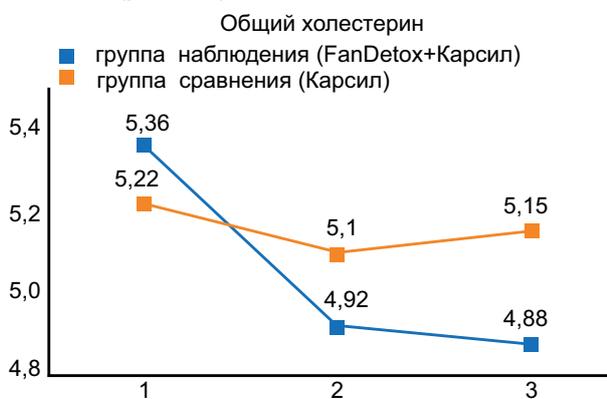


Рисунок 1. Динамика общего холестерина (ммоль/л) в обследованных группах  
Figure 1. Dynamics of total cholesterol (mmol/l) in the examined groups

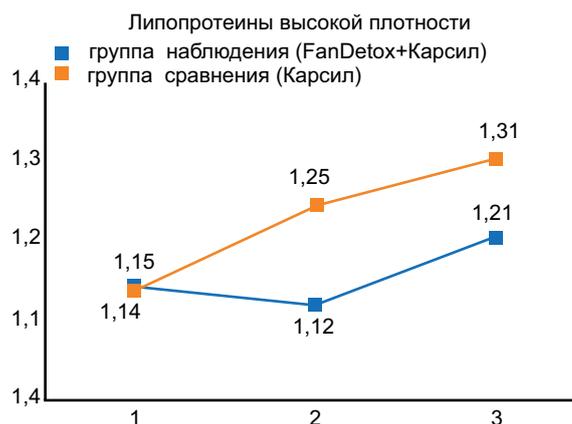
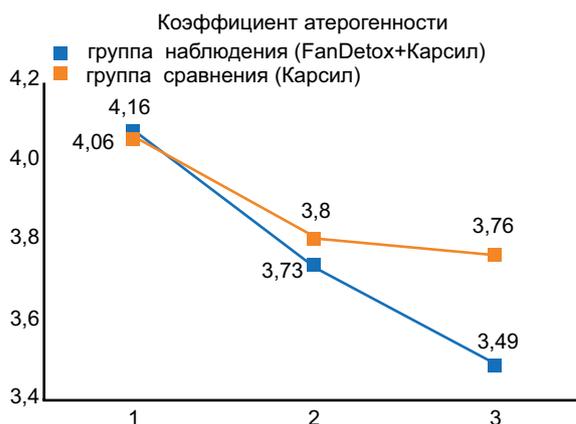


Рисунок 2. Динамика показателей липидного спектра в обследованных группах  
Figure 2. Dynamics of lipid spectrum indicators in the examined groups

С целью оценки функционального состояния печени при НАЖБП на стадии жирового гепатоза проводилось изучение показателей пигментного обмена, цитолиза и холестаза на фоне применения комплекс-

ной терапии. Анализ уровня билирубина и щелочной фосфатазы свидетельствует о достоверном уменьшении показателей на фоне проводимой терапии по сравнению с группой сравнения (Рисунок 3).

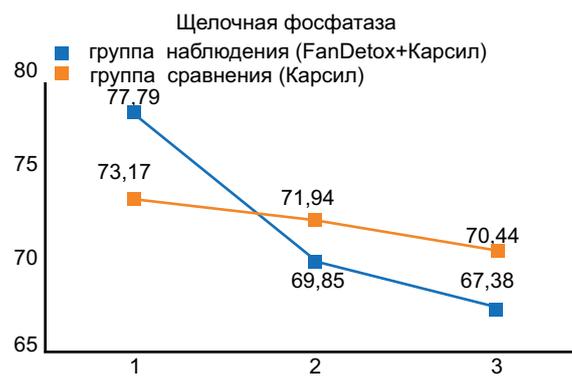
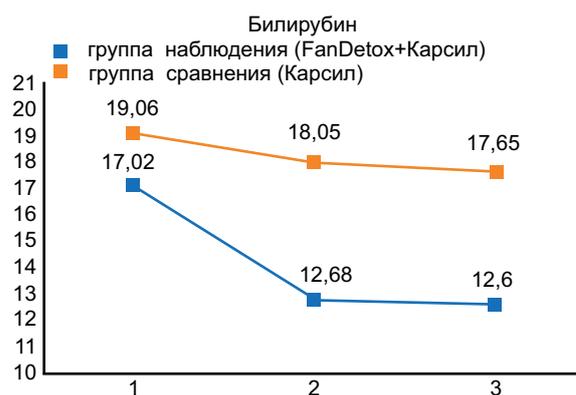


Рисунок 3. Динамика уровня билирубина, щелочной фосфатазы в обследованных группах  
Figure 3. Dynamics of the level of bilirubin, alkaline phosphatase in the examined groups

В результате исследования у пациентов первой группы зарегистрировано достоверное снижение уровня АСаТ 27 [11;87] Ед/л ( $p=0,001$ ) при этом АЛаТ Ед/л 30 [12; 86] уменьшился, но не достиг референсных значений, что свидетельствует о снижении уровня АСаТ 21,5 [10;90] Ед/л ( $p=0,046$ ) и только о положительной тенденции к уменьшению уровня АЛаТ 23,5 [12;56] Ед/л ( $p=0,05$ ) по отношению к группе сравнения у больных жировым гепатозом без применения комбинированной терапии.

Показатели ГГТП 41[12; 80] Ед/л ( $p=0,001$ ) имели достоверное снижение в основной группе исследования по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию 35,5[12; 98] Ед/л ( $p=0,001$ ).

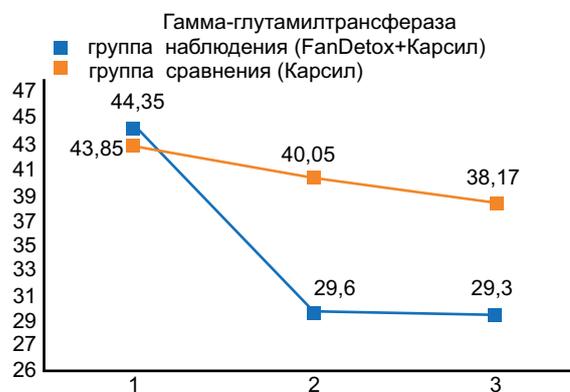


Рисунок 4. Динамика уровня гамма-глутамилтрансферазы в обследованных группах  
Figure 4. Dynamics of the level of gamma-glutamyltransferase in the examined groups

Для выявления НАЖБП были сделаны УЗИ гепатобилиарной системы и эластография печени. Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы проведено всем пациентам. По данным УЗИ печени у 68 пациентов отмечены следующие признаки стеатоза печени: увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности (эхогенность печени превышает эхогенность почек), относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен. Показатели эластичности ткани печени у обследованных составили по средней жесткости в 1 группе  $4,2 \pm 0,3$  кПа и в группе сравнения  $4,6 \pm 0,29$  кПа ( $p=0,01$ ), степень фиброза в обеих группах зарегистрирована F0. При выявлении фиброза любой степени пациенты исключались из исследования. Для оценки выраженности фиброза использовались референсные значения эластичности печени, основанные на данных L.Castera и предложенные к применению производителем: до 5,8 кПа фиброза нет – стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа – стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа – стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа – стадия F3; более 12,5 кПа – стадия F4.

За период наблюдения пациентов в ходе проводимой терапии прослеживалась значительная достоверно положительная динамика билиарных симптомов ( $p=0,003$ ). Большая часть пациентов отметили нормализацию аппетита, уменьшение тошноты, метеоризма, запоров. В среднем пациенты отмечали улучшение на 7-10 день лечения. На фоне проведенной терапии по данным УЗИ печени сохранялись признаки жировой дистрофии: повышение ее эхогенности (эхогенность печени превышает эхогенность почек), относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен, но при этом отмечается положительная динамика косо-вертикального размера печени с 155,82 [160; 120] до 142,72 [141; 72]  $p=0,045$ , при этом в группе сравнения динамика от 154,79 [120; 180] до 154 [115; 170] ( $p=0,06$ ) не являлась достоверно значимой. (Рисунок 5).

Таким образом, проведенный курс лечения не оказал значительного эффекта на ультразвуковую картину гепатобилиарной системы, но при этом отмечена положительная динамика косо-вертикального размера печени, что является показателем эффективности применения комплексной терапии пациентов.

Необходимо отметить, что в ходе терапии побочные реакции не отмечались. Лечение рекомендованными медикаментозными комбинациями пациенты хорошо переносили.

Исследование проведено в соответствии Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Конституции Российской Федера-

ции, Федеральным законом Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», другими соответствующими законодательными актами и приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации. До начала исследования было в установленном порядке получено одобрение этического комитета исследовательского центра ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России 05.04.2021№1356.

**Выводы.** По результатам проведенного клинического исследования можно сделать следующие выводы:

1. Включение биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox» в комплексную терапию жирового гепатоза и ожирения улучшает субъективное самочувствие пациентов.
2. Прием биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox» способствует уменьшению проявлений жирового гепатоза и уменьшению продольного размера печени по данным ультразвукового контроля по сравнению с группой контроля.
3. Отмечено снижение синдрома цитолиза и уровня билирубина в крови пациентов, получающих комплексную терапию, включающую применение биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox».
4. Нежелательных явлений, связанных с приемом биологически активной добавки, не зарегистрировано, переносимость биологически активной добавки «ФанДетокс / FanDetox» была хорошая.
5. Биологически активная добавка «ФанДетокс / FanDetox» рекомендуется в составе комплексной терапии для лечения пациентов с ожирением, дислипидемией.

**Прозрачность исследования.** Исследование спонсировалось ООО «Аделон». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

## Литература / References

1. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Bireldinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low levels of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36: 772–781. DOI: 10.1111/apt.12038
2. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol.* 2013; 58: 1007–1019. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.021
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008; 336: 924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD

4. *Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G.* A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010; 53: 372–384. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.008
5. *Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al.* The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 745–750. DOI: 10.1053/gast.2002.35354
6. *Anstee QM, Targher G, Day CP.* Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 330–344. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
7. *Vernon G, Baranova A, Younossi ZM.* Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 274–285. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
8. *Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al.* Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68: 416–423. DOI: 10.1038/ejcn.2014.8
9. *Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, Bartuli A, DelMenico B, Alterio A, et al.* I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010; 52: 1274–1280. DOI: 10.1002/hep.23823
10. *Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al.* Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005; 128: 1898–1906. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084
11. *Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al.* Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008; 48: 792–798. DOI: 10.1002/hep.22429
12. *Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al.* Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine.* 2012; 91: 319–327. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182779d49
13. *Barrera F, George J.* The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014; 18: 91–112. DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.009

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ

**ЯБЛОНСКИЙ ПЕТР КАЗИМИРОВИЧ** - ORCID ID: 0000-0003-4385-9643, докт. мед. наук, профессор, директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского факультета СПбГУ, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4. 191036; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru

**СТАРШИНОВА АННА АНДРЕЕВНА** – ORCID ID: 0000-0002-9023-6986, докт. мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней, начальник управления научными исследованиями ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д.2, 197341; тел. +79052043861; e-mail: starshinova\_777@mail.ru, starshinova\_aa@almazovcentre.ru

**НАЗАРЕНКО МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ** – ORCID ID: 0000-0002-6681-6411, начальник медицинской части СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», младший научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; Санкт-Петербург, Павловское ш., д. 14, 196602; тел. +79643894778, e-mail: drpulmone@yandex.ru

**БЕЛЯЕВА ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА** – заведующая отделением для лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2»; Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 93, 194214, тел. +7(931)3031760 e-mail: ekaterina\_83@bk.ru

**ЧУЖОВ АЛЕКСАНДР ЛЬВОВИЧ** – ORCID ID: 0000-0002-7023-8984, канд. мед. наук, заведующий отделением СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3», Россия, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16, 197343; e-mail: chuzhov@mail.ru

**АЛЕКСЕЕВ ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ** – ORCID ID: 0000-0002-6303-4430, канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3»; Россия, Санкт-Петербург, Студенческая ул., 16, 197343; e-mail: Alexeev466@yandex.ru.

**ПАВЛОВА МАРИЯ ВАСИЛЬЕВНА** – ORCID ID: 0000-0002-9472-8136, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4, 191036; e-mail: mv@spbniif.ru

**Реферат. Введение.** Повышение эффективности лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя продолжает быть актуальным и в настоящих условиях. За последние годы в практику были внедрены противотуберкулезные препараты тиоридоиминомелпиридиния перхлората и бедаквилин, которые успешно прошли этапы клинических исследований. **Цель исследования:** сравнить эффективность режимов терапии с включением бедаквилина и тиоридоиминометилпиридиния перхлората в лечении больных туберкулезом с широким спектром лекарственной устойчивости микобактерий после окончания курса лечения и в периоде наблюдения. **Материалы и методы:** проведено ретроспективное исследование с включением больных (n=150), которые получали противотуберкулезную терапию в специализированных стационарах Санкт-Петербурга с 2016 по 2019 гг. С целью решения поставленных задач больные были распределены на три группы с учетом отсутствия или включения в схемы терапии тиоридоиминомелпиридиния перхлората и бедаквилина: I группа – получали стандартный курс терапии с учетом спектра лекарственной чувствительности микобактерий (n=80); II группа – получали терапию с включением тиоридоиминомелпиридиния перхлората (n=47) и III группа – с включением бедаквилина (n=23). Был проведен анализ результатов комплексного обследования с применением клинических, лабораторных и лучевых методов обследования. Оценка лечения осуществлялась, исходя из критериев эффективности, согласно международным рекомендациям. **Результаты и их обсуждение.** К окончанию стационарного этапа терапии в группе, где применялся бедаквилин, прекращение бактериовыделения отмечалось достоверно часто в группе III по сравнению с группой I без включения новых препаратов (60,8% против 30,0% соответственно, где  $p < 0,01$ ). Во II группе на фоне применения тиоридоиминомелпиридиния перхлората также отмечалось достоверное преобладание больных с прекращением бактериовыделения по сравнению с I группой (57,8% (III) против 30,0% (I),  $p < 0,01$ ). Эффективность терапии к окончанию курса по рентгенологической динамике составила 78,2% и 57,8% ( $p < 0,0001$ ) при включении до 6-8 месяцев лечения с применением тиоридоиминомелпиридиния перхлората и бедаквилина соответственно, что достоверно выше показателей в I группе (25%). Согласно проведенному анализу, включение новых противотуберкулезных препаратов ассоциировано с достижением эффективности терапии у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий ( $p=0,0046$ , OR=0,7325, 95%CI 0,3 – 1,65%, ППЗ=0,6140, ОПЗ=0,1618). Сравнение общих параметров эффективности показывает достоверно высокий процент эффективности терапии у больных туберкулезом с широким спектром лекарственной устойчивости возбудителя, которым были применены новые схемы терапии. **Выводы.** Полученные данные наглядно демонстрируют возможность достижения положительного эффекта от проводимой терапии с применением тиоридоиминомелпиридиния перхлората и бедаквилина. Однако, необходимо отметить отсутствие значимого эффекта от проводимого лечения после 6-8 месяцев терапии, что позволяет говорить о необходимости продления курса применения данных препаратов и о внедрении дополнительных методов лечения для повышения эффективности лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез, лечение, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, лечение, бедаквилин, тиоридоиминометилпиридиния перхлорат.

**Для ссылки:** Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с применением новых схем терапии/ П.К. Яблонский, А.А. Старшинова, М.М. Назаренко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С. 67—75. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).67-75

## INCREASING THE EFFICIENCY OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS TREATMENT WITH THE USE OF NEW THERAPY REGIMENS

**YABLONSKY PIOTR K.**, – ORCID ID: 0000-0003-4385-9643, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Professor of the Department of General Surgery of the Medical Faculty of St. Petersburg State University; Russia, St. Petersburg, Ligovsky pr., 2-4. 191036, e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru

**STARSHINOVA ANNA A.**, – ORCID ID: 0000-0002-9023-6986. Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, Head of the Scientific Research Department of the V.A. Almazov National Medical Research Center; Russia, St. Petersburg, st. Akkuratova d.2, 197341; mob. +79052043861; e-mail: starshinova\_777@mail.ru, starshinova\_aa@almazovcentre.ru

**NAZARENKO MIKHAIL M.**, – ORCID ID: 0000-0002-6681-6411, Head of the medical unit of the St. Petersburg State Budgetary Institution of Health «Pushkin Tuberculosis Dispensary», junior researcher of the St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, St. Petersburg, Pavlovskoye sh., 14, 196602; mol. +79643894778, e-mail: drpulmone@yandex.ru

**BELYAeva EKATERINA N.**, – Head of the Department for the Treatment of Patients with Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, St. Petersburg City Tuberculosis Hospital No. 2; Russia, St. Petersburg, Torez Ave., 93, 194214, mob. +7(931)3031760, ekaterina\_83@bk.ru

**CHUZHov ALEXANDER L.**, – ORCID ID: 0000-0002-7023-8984, C. Med. Sci., Head of the Department of St. Petersburg «Interdistrict Petrograd-Primorsky Tuberculosis Dispensary No.3», Russia, St. Petersburg, Studencheskaya st., 16, 197343; e-mail: chuzhov@mail.ru

**ALEKSEEV DMITRY Y.**, – ORCID ID: 0000-0002-6303-4430, C. Med. Sci., Head of Phthiopulmonology of St. Petersburg «Interdistrict Petrograd-Primorsky Tuberculosis Dispensary No.3»; Russia, St. Petersburg, Studencheskaya st, 16, 197343; e-mail: Alexeev466@yandex.ru

**PAVLOVA MARIA V.**, – ORCID ID: 0000-0002-9472-8136, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Head of the Phthiopulmonology Department of the St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology; Russia, St. Petersburg, Ligovsky pr., 2–4, 191036; e-mail: mv@spbniif.ru

**Abstract. Introduction:** Improving the effectiveness of treatment of the most difficult category of patients with extensively drug-resistant tuberculosis is still relevant in the present circumstances. Efficacy of therapy is not higher than 35,7%. New therapy regimens with the use of bedaquiline and pyridinium perchlorate were recommended for extended drug resistance treatment. **Aim.** Aim of the study is to compare efficacy of new regimens of treatment with the use of bedaquiline and pyridinium perchlorate in patients with extended drug resistance of mycobacterium. **Material and methods.** Retrospective study with analysis of therapy in 150 patients with extended drug resistance tuberculosis, who were treated in the period from 2016 till 2019, divided into three groups: (I-st group, n=80) – standard therapy; (II-nd group, n=47) – regime with pyridinium perchlorate; and III-rd group (n=23) – regime with bedaquiline. Analysis was performed for clinical, laboratory, and radiology assessments. Evaluation of treatment efficacy was done based on criteria defined in the international guidance. **Results and discussions.** To the end of hospitalization stage of therapy, in the group with bedaquivilin cessation of bacterial excretion in extended drug resistance tuberculosis patients was observed significantly more frequent than in the group of standard therapy without Bq (60,8% (III) vs 30,0% (I), p<0,01). In the II group of cessation was also significantly more frequent than in the group of standard therapy without pyridinium perchlorate (57,8% (III) vs 30,0% (I), p<0,01). Efficacy to the end of treatment assessed by positive roentgenologic dynamic was 78,2% и 57,8% (p<0,0001) for 6-8 months of treatment by bedaquiline and pyridinium perchlorate correspondently, that was significantly more frequent than in the I-st group (25%). Based on performed analysis inclusion of this antituberculosis drugs in therapy of extended drug resistance tuberculosis patients is associated with increase of its efficacy ((p=0,0046, OP=0,7325, 95%CI 0,3 – 1,65%, PPV=0,6140, NPV=0,1618). Comparison of general parameters of efficacy demonstrates significantly high percent of treatment efficacy in extended drug resistance tuberculosis patients while addition into therapy new antituberculosis drugs. Significant difference between groups for surveillance, while addition of new antituberculosis drugs, was not observed. **Conclusion.** Results of the study demonstrate opportunities to increase treatment efficacy with addition of new antituberculosis drugs. Nevertheless, efficacy of treatment limited by 6-8 months, that allows to recommend extension of treatment duration by new antituberculosis drugs, and as well to implement other methods to increase its efficacy.

**Key words:** tuberculosis, treatment, extended drug resistance, bedaquivilin, tioureidoiminometylpiridinia perchlorate.

**For reference:** Yablonskiy PK, Starshinova AA, Nazarenko MM, Beliaeva EN, Chuzhov AL, Alekseev DY, Pavlova MV. Increasing the efficiency of patients pulmonary tuberculosis treatment with the use of new therapy regimens. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 67–75. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).67-75

**Введение.** В настоящих условиях распространения вируса SARS-CoV-2 и пандемии COVID-19 проблема повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам продолжает быть актуальной в особенности при формировании устойчивости к препаратам первого и второго ряда [1, 2].

По данным экспертов, достигнутые до 2019 года успехи по снижению заболеваемости туберкулезом и по повышению эффективности его лечения в условиях пандемии будут отброшены минимум на пять лет [3, 4].

Начиная с 2011 до 2019 года в Российской Федерации отмечалось стабильное снижение заболеваемости туберкулезом с 77,2 до 41,2 на 100 тыс. населения соответственно. На этом фоне доля больных туберкулезом с бактериовыделением и наличием множественной лекарственной устойчивости возбудителя среди впервые выявленных бактериовыделителей увеличилась в три раза, с 14,4 в 2014 году до 30,1 в 2019 году [5, 6].

Низкая эффективность терапии особой группы больных туберкулезом с выявлением широкого спектра лекарственной устойчивости микобактерий, а именно к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и

аминогликозидам одновременно, является комплексной проблемой. С одной стороны, низкие результаты лечения связаны с недостаточным числом новых противотуберкулезных препаратов и отсутствием возможности формирования адекватной схемы терапии, а с другой – с ростом коморбидной патологии, низкой приверженностью больных к лечению и высоким процентом отрывов от лечения [7, 8, 9, 10].

После прохождения этапа клинических исследований в последние годы были внедрены в клиническую практику бедаквилин (Bq) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр), которые рекомендованы для включения в схемы терапии к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Оба препарата в рамках проведенных исследований показали достаточную эффективность при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий, однако до настоящего времени сравнение эффективности режимов терапии с применением данных препаратов к окончанию курса терапии и в период наблюдения не проводилось, что и явилось целью настоящего исследования.

**Цель исследования:** сравнить эффективность режимов терапии с включением бедаквилина (Bq) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в лечении больных туберкулезом при выявлении

устойчивости к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и аминогликозидам одновременно к окончанию курса лечения и в периоде наблюдения.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование с набором больных туберкулезом бактериовыделителей с подтвержденной лекарственной устойчивостью к препаратам первого и второго ряда одновременно по данным бактериологического исследования (широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ШЛУ МБТ)), которые получали терапию в противотуберкулезных учреждениях Санкт-Петербурга. Согласно разработанному дизайну исследования было включено 150 больных (мужчин (n=110) и женщин (n=40)) в возрасте старше 18 лет и младше 75 лет. Исследование одобрено ЛЭК ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, выписка из Протокола № 27.5 (исходящий №58 от 19.02.16). Исследование является ретроспективным, в связи с чем все данные пациентов анализируются после завершения лечения больных.

Критерии невключения: наличие сопутствующей онкологической патологии, тяжелой и хронической патологии в стадии декомпенсации, генерализованных форм туберкулеза, наличие ВИЧ-инфекции, беременность и период кормления грудью.

Общая характеристика больных туберкулезом с ШЛУ МБТ представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных туберкулезом с ШЛУ МБТ

Table 1

Characteristic of TB patients with XDR MBT

Характеристика больных	Число пациентов (n=150)	
	абс	%
мужчины	110	73,3
женщины	40	26,7
18-24 лет	14	9,3
25-40 лет	74	49,3
41-60 лет	53	35,3
61-75 лет	9	1,9
Инфильтративная форма туберкулеза легких (ТЛ)	46	30,7
Диссеминированная форма ТЛ	22	14,6
Фиброзно-кавернозный ТЛ	76	50,7
Кавернозный ТЛ	4	2,7
Цирротический ТЛ	2	1,3
Сопутствующая патология	139	92,7
Больные с повторным лечением	98	65,3

Как представлено в таблице 1, в 73% случаев туберкулез с ШЛУ МБТ переносили мужчины. Чаще всего больные были трудоспособного возраста с 25 до 60 лет (84,7%). В 50,7% случаев у больных был диагностирован фиброзно-кавернозный туберкулез легких, что отражает тяжесть течения заболевания, его длительность и безуспешность предыдущих курсов полихимиотерапии у большинства

пациентов. Длительность терапии (M±m) у больных ШЛУ ТБ до включения их в исследование в среднем составила 3,5±2,6 года. Повторные курсы терапии получали более 65,3% больных (98 больных). Сопутствующая патология имела место у подавляющего большинства пациентов (92,7%).

Далее для решения поставленной в исследовании цели пациенты были распределены на

три группы с учетом включения Трр и Вq в схемы терапии: I группа группа сравнения (ТБ с ШЛУ МБТ) – получали терапию без включения Трр и Вq (n = 80); II группа – схема с применением

Трр (n= 47) и III группа - схема с применением Вq (n=23).

Основные характеристики пациентов в группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Характеристика пациентов в группах наблюдения**

Table 2

**Characteristic patients in groups of examination**

Характеристика больных с ШЛУ МБТ	I группа ТБ с ШЛУ МБТ (n=80)	II группа ТБ с ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	III группа ТБ с ШЛУ МБТ с Вq (n=23)
Женщины (n (%))	23 (28,7)	12(25,6)	5(21,7)
Мужчины (n (%))	57 (71,3)	35(74,4)	18(78,2)
Средний возраст (M±m)	45,4±10,5	39,0±12,4	41,5±12,1
Сопутствующая патология (n (%))	65 (81,2)	38 (80,8)	20(90,9)
Инфильтративный ТЛ (n (%))	28 (35,0)	9 (19,1)	9(39,1)
Фиброзно-кавернозный ТЛ (n (%))	34 (42,5)	37 (78,8)*	5(21,7)
Диссеминированный ТЛ (n (%))	14 (17,5)	0	8(34,9)
Кавернозный ТЛ (n (%))	2 (2,5)	1(2,1)	1(4,3)
Цирротический ТЛ (n (%))	2 (2,5)	0	0
Длительность лечения до включения в исследование (годы; M±m)	5,9±2,3	4,5±2,5	4,7±2,7

Примечание:

ТЛ – туберкулез легких

p<0,01 при сравнении данных в группах.

Как представлено в таблице 2, группы сопоставимы между собой по основным характеристикам. Однако во II группе больных туберкулезом (ТБ с ШЛУ МБТ с Трр), где в схему лечения был включен Трр, фиброзно-кавернозный туберкулез легких преобладал в достоверно высоком проценте случаев.

**Методы исследования.** В существующих отечественных клинических рекомендациях критериями эффективности терапии являются ликвидация клинических проявлений туберкулеза, отсутствие бактериовыделения и регрессия патологических изменений по данным бактериологического обследования, восстановление трудоспособности [16].

Международные рекомендации определяют необходимость оценки эффективности лечения после окончания курса терапии и в периоде наблюдения от трех и более месяцев по следующим критериям:

- эффективный курс терапии подразумевает отсутствие бактериовыделения по данным люминисцентной микроскопии и бактериологических методов в течение последнего месяца лечения или ранее до завершения курса терапии;

- неэффективный курс терапии подразумевает сохранение бактериовыделения по данным микроскопии и бактериологических методов лечения;

- отрыв от лечения (прекращение приема терапии по желанию пациента на два месяца или два месяца подряд; отсутствие результатов обследования на дальнейших этапах);

- смерть от заболевания (смерть больного туберкулезом от любой причины в течение курса полихимиотерапии).

Всем включенным в анализ пациентам был проведен стандартный комплекс обследования с включением клинических, бактериологических (посевы на жидкие и плотные среды) и лучевых (обзорная рентгенограмма и компьютерная томограмма органов грудной клетки) методов согласно существующим нормативным документам и рекомендациям.

Точки анализа эффективности терапии в динамике были через 2-4, 6-8, 12-14 и 18-24 месяца лечения, а также после завершения курса терапии и в периоде наблюдения от трех месяцев.

Анализ статистических данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS 16.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Осуществлялся расчет достоверности с применением критерия Стьюдента, а также данного критерия с поправкой Йейтса и метода Манни-Уитни. Показатели считались значимыми при значении p<0,05. Проводился по соответствующим формулам расчет показателя отношения рисков (RR, Relative Risk), отношения шансов (OR, Odds Ratio) и доверительный интервал (95%CI, Confidence interval).

**Результаты исследования.** Поведенный анализ клинической симптоматики у больных ШЛУ ТБ представлен в таблице 3.

Динамика прекращения клинической симптоматики у больных туберкулезом в группах

Таблица 3

Table 3

## Dynamic of clinical symptoms in patients with tuberculosis in groups

Группы больных	Сроки терапии (месяц) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
I группа сравнения (n=80)	16 (20,0)	32 (40,0)	52 (65,0)	52 (65,0)
II группа – ТБ ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	18* (38,3)	31** (65,9)	39* (82,9)	40** (85,1)
$\chi^2$	5,2	8,3	5,1	7,9
95% CI	0,18-0,9	0,16-0,72	0,15-0,92	0,12-0,82
III группа – ТБ с ШЛУ МБТ с Вq (n=23)	10** (43,5)	20*** (86,9)	20* (86,9)	20* (86,9)
$\chi^2$	7,34	19,2	6,3	6,3
95% CI	0,12-0,87	0,02-0,36	0,07-1,02	0,07-1,02

Примечание:

\* $p < 0,05$  – при сравнении групп I и II;\*\*  $p < 0,01$  – при сравнении I и II групп;\*\*\* $p < 0,001$  – при сравнении групп II и III.

Согласно представленным в таблице 3 данным, при применении Вq симптомы интоксикации купировались достоверно чаще к 6-8 месяцам терапии, чем в группе II. При назначении Трр клинические проявления заболевания не регистрировались к 12-14 месяцам лечения в 82,9% случаев, тогда как в группе I

клиническая симптоматика к 12-24 месяцам лечения сохранялась в два раза чаще (в 35%) по сравнению с результатами в III (13,1%) и II (17,1%) группах.

Анализ динамики прекращения бактериовыделения у больных ТБ с ШЛУ МБТ представлен в таблице 4.

Динамика прекращения бактериовыделения в группах наблюдения

Таблица 4

Table 4

## Dynamics of bacterial excretion in the groups examination

Группы больных	Сроки терапии (месяц) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
I группа сравнения (n=80)	6 (7,5)	8 (10,0)	18 (22,5)	24 (30,0)
II группа – ТБ ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	8 (17,1)	15** (31,9)	20** (42,6)	27** (57,8)
$\chi^2$	2,82	9,8	7,08	9,6
95% CI	0,18-1,22	0,09-0,61	0,18-0,85	0,15-0,67
III группа – ТБ ШЛУ МБТ с Вq (n=23)	6* (26,1)	10*** (43,5)	10* (43,5)	14** (60,8)
$\chi^2$	6,12	17,2	5,8	7,5
95% CI	0,06-0,80	0,04-0,43	0,14-1,00	1,10-0,72

Примечание:

\* $p < 0,05$  – при сравнении групп I и II;\*\*  $p < 0,01$  – при сравнении I и II групп;\*\*\* $p < 0,001$  – при сравнении групп I и III.

Как представлено в таблице 4, у больных ТБ с ШЛУ МБТ симптомы интоксикации не определялись как при применении Трр, так и Вq достоверно часто по сравнению с группой I ( $p < 0,01$ ).

На фоне применения Трр данный показатель был также достоверно чаще по сравнению с группой

больных, где Трр не был включен в схему терапии (57,8% (III) против 30,0% (I),  $p < 0,01$ ). К середине курса терапии показатели в группе III с Вq составили в среднем 43,5%, тогда как во II группе с Трр прекращение бактериовыделения оказалось возможным в 31,9% случаев, на сроке 18-24 недель показатели

прекращения бактериовыделения составили 42,6% и 43,5% во II и III группах соответственно ( $p < 0,01$ ).

Данные рентгенологического обследования в группах наблюдения представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Динамика рентгенологических изменений у больных в группах сравнения**

Table 5

**Dynamic of X-ray changes in patients in the comparison groups**

Группы больных	Сроки терапии (месяц) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
I группа сравнения (n=80)	0	8 (10,0)	12 (15,0)	20 (25,0)
II – ТБ ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	8* (17,1)	15* (31,9)	20** (42,6)	27** (57,8)
$\chi^2$	11,3	9,8	13,9	12,6
95% CI		0,09-0,61	0,10-0,55	0,11-0,53
III – ТБ ШЛУ МБТ с Вq (n=23)	13 *** (56,5)	14 * (60,8)	16 ** (69,5)	18 *** (78,2)
$\chi^2$	47,1	5,3	27,29	20,93
95% CI		0,02-0,21	0,02-0,22	0,03-0,28

Примечание:

\* $p < 0,01$  – при сравнении групп I и II;

\*\*  $p < 0,001$  – при сравнении I и II групп;

\*\*\* $p < 0,0001$  – при сравнении групп I и III.

Как представлено в таблице 5, на фоне применения Вq положительная динамика отмечалась в 56,5% случаев. Полученный результат может быть значим для подготовки больных ТБ с ШЛУ МБТ к хирургическому этапу лечения.

Далее в группе III положительная динамика была выше и достигала 69,5% к 12-14 месяцам лечения при применении Вq. Эффективность к окончанию курса терапии по положительной динамике рентгенологических изменений составила 78,2% и 57,8% ( $p < 0,0001$ ) при включении до 6-8

месяцев в схему лечения Вq и Трр соответственно, что достоверно выше показателей в I группе. Без применения новых ПТП (I группа) положительную рентгенологическую динамику оказалось возможным получить к 18-24 месяцам лечения только в 25% случаев, что достоверно ниже, чем в группах сравнения II и III.

Оценка результатов лечения после окончания курса терапии в периоде наблюдения после трех и более месяцев у больных ТБ с ШЛУ МБТ в группах наблюдения представлена в таблице 6.

Таблица 6

**Результаты лечения в группах больных туберкулезом с ШЛУ МБТ**

Table 6

**Results of treatment in groups of patients with tuberculosis with XDR MBT**

Подгруппа	Эффективность лечения	Неэффективная терапия	Отрыв от лечения	Смерть
I группа сравнения (n=80)	20 (25,0)	32 (40,0)	24*** (30,0)	4 (5,0)
II группа – ТБ ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	27* (57,4)	18 (38,3)	0	2 (4,3)
$\chi^2$	12,6	0,2	6,3	0,5
95% CI	0,11-0,53	0,51-2,24	-	0,28-6,72
III группа – ТБ ШЛУ МБТ с Вq (n=23)	14** (60,8)	7 (30,4)	1 (4,3)	1 (4,3)
$\chi^2$	9,79	0,4	0,8	0,3
95% CI	0,08-0,57	0,56-4,11	1,20-73,9	0,12-10,9

Примечание:

\* $p < 0,01$  – при сравнении групп I и II;

\*\*  $p < 0,001$  – при сравнении I и II групп;

\*\*\* $p < 0,0001$  – при сравнении групп I и III.

Представленная в таблице 6 эффективность лечения с применением Трр (57,8%) и Вq (60,8%) в группах наблюдения достоверно выше, чем в группе I ( $p < 0,001$ ).

Необходимо учитывать, что каждый четвертый пациент прервал курс терапии, что способствовало

дальнейшему расширению спектра лекарственной устойчивости и прогрессированию заболевания. При этом отрыв от лечения в I группе составил 30%.

Общая эффективность терапии согласно применяемым критериям эффективности представлена на рисунке 2.

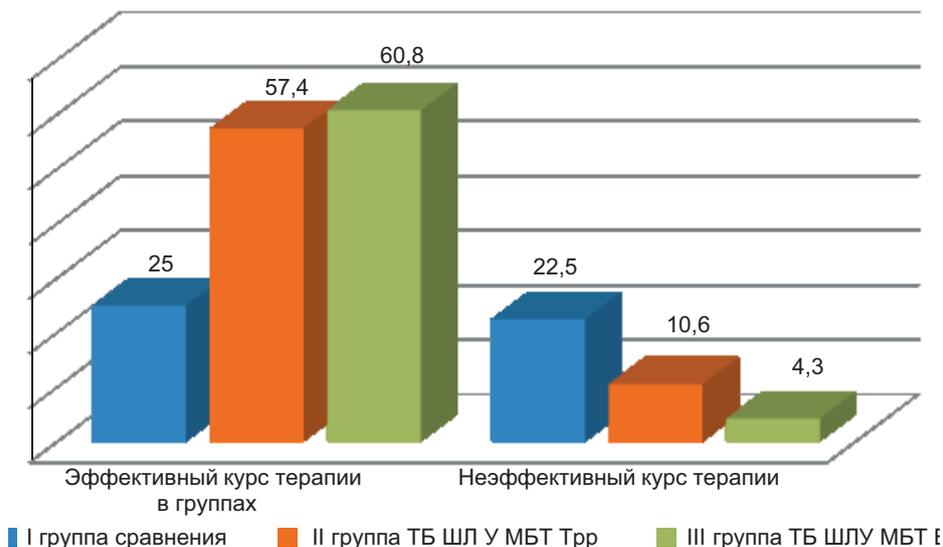


Рисунок 1 – Эффективность курса терапии в группах больных туберкулезом с ШЛУ МБТ (%)

Figure 1 - The efficacy of therapy in groups of patients with tuberculosis with XDR MBT (%)

Примечание:  $p < 0,001$  – при сравнении данных в группах наблюдения.

Проведенный анализ результатов лечения после окончания курса терапии в периоде наблюдения от месяца показал достоверно высокую эффективность лечения в группах, где применялся Вq и Трр, которая составила 60,8% и 57,4% соответственно (рисунок 1). Согласно проведенному анализу, включение новых противотуберкулезных препаратов ассоциировано с достижением эффективности терапии у больных ТБ с ШЛУ МБТ ( $p = 0,0046$ ,  $OR = 0,7325$ ,  $95\%CI 0,3 - 1,65\%$ ,  $ППЗ = 0,6140$ ,  $ОПЗ = 0,1618$ ).

Сравнение общих параметров эффективности показывает достоверно высокий процент эффективности терапии у больных ТБ с ШЛУ МБТ, в лечении которых были применены новые ПТП. Достоверной разницы в группах по выживаемости включение новых ПТП не показало.

Таким образом, полученные данные демонстрируют возможность получить положительный результат от проводимой терапии у больных ТБ с ШЛУ МБТ с прекращением клинических проявлений заболевания в первые месяцы лечения только при включении в схему терапии новых ПТП. Наиболее значимый результат к 6-8 месяцам терапии отмечался в группе III при применении Вq. К 12-14 месяцам и далее к 18-24 месяцам отсутствие клинических проявлений заболевания отмечалось в 82,9% и 86,9% случаев при включении Трр и Вq соответственно. Прекращение бактериовыделения является наиболее важным с эпидемической точки зрения показателем эффективности терапии, особенно у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. Стойкое прекращение бактериовыделения достигается достоверно часто в схемах терапии с включением

Трр и Вq к 6-8 месяцам лечения в 31,9% и 43,5% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Применение Трр и Вq позволяет улучшить показатель эффективности лечения по сравнению с группой I, где данные препараты не применялись. К середине курса терапии показатель отсутствия бактериовыделения в группе II (ТБ с ШЛУ МБТ с Трр) выровнялся и далее к 12-14 месяцам и 18-24 месяцам терапии составил 57,8% случаев и в 60,8% случаев в группе III с ШЛУ МБТ с Вq ( $p < 0,01$ ). На фоне положительной динамики по прекращению бактериовыделения на фоне применения Вq и Трр рентгенологическая динамика также была получена достоверно чаще по сравнению с группой I без включения данных препаратов.

К 18-24 месяцам лечения рентгенологическая динамика составила 57,8% и 78,2% в подгруппе Трр и Вq соответственно,  $p < 0,0001$ . Следует отметить, что без применения новых ПТП положительная рентгенологическая динамика к 18-24 месяцам лечения не превышала 25%.

Вопросы переносимости препаратов в настоящем исследовании не оценивались.

**Выводы.** Полученные данные наглядно демонстрируют возможность достижения положительного эффекта от проводимой терапии с применением новых ПТП. Однако, применение данных препаратов не влияет на смертность больных ТБ с ШЛУ МБТ. Также необходимо отметить достижение прекращения бактериовыделения в первые месяцы лечения в 17,1% и 26,1% и далее к 6-8 месяцам лечения в 31,9% и 43,5% на фоне применения Трр и Вq соответственно, что достоверно выше, чем без

применения данных препаратов. Отсутствие значимого эффекта от проводимого лечения после 6-8 месяцев лечения позволяет говорить о необходимости рассмотрения вопроса о продлении сроков применения новых препаратов, а также о значимости внедрения дополнительных методов лечения данной наиболее тяжелой категории больных. Принятые меры позволят существенно снизить отрывы от лечения, что наблюдается в I группе лечения без применения новых ПТП в 30% случаев.

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

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

### Литература/ References

1. *Harding E.* WHO Global Progress Report on Tuberculosis Elimination. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (1): 19. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. 2021; 4: 250. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/9789240013131>
3. *Huang C, Wang Y, Li X, et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020; 395: 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. *McQuaid CF, McCreesh N, Read JM.* The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2001718. DOI: 10.1183/13993003.01718-2020
5. *Нечаева О.Б.* Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С.7-19. [*Nechaeva OB.* Sostoyaniye i perspektivy protivotuberkuleznoy sluzhby Rossii v period COVID-19 [The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and Lung Diseases].* 2020; 98 (12): 7-19. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19
6. *Нечаева, О.Б.* Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, №5. – С.15-24. [*Nechaeva OB.* Epidemicheskaya situatsiya po VICH-infektsii v Rossii na period nachala deystviya Gosudarstvennoy strategii protivodeystviya rasprostraneniyu VICH-infektsii [HIV situation in Russia at the beginning of implementation of state strategy aimed to combat the spread of HIV infection]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and Lung Diseases].* 2021; 99 (5): 15-24. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24
7. *Беляева Е.Н., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., и др.* Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Медицинский альянс. – 2017 - № 4 – С.51-56. [*Belyaeva EN, Chernokhaeva IV, Sapozhnikova NV, et al.* Faktory, predraspolagayushchiye k razvitiyu shirokoy lekarstvennoy ustoychivosti mikobakteriy tuberkuleza [Factors predisposing to the development of widespread drug resistance in Mycobacterium tuberculosis]. *Meditsinskiy al'yans [Medical Alliance].* 2017; 4: 51-56 (In Russ.)].
8. *Нечаева О.Б.* Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019 – Т.97, №11. – С.7-17. [*Nechaeva OB.* Sotsial'no znachimyye infektsionnyye zabolevaniya, predstavlyayushchiye biologicheskuyu ugrozu naseleniyu Rossii [Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and Lung Diseases].* 2019; 97 (11): 7-17. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
9. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019; 96. ISBN 978-92-4-155052-9
10. *Павлова М.В., Ершова Е.С., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И.* Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения // Медицинский альянс. – 2018. – № 2. – С.23-28. [*Pavlova MV, Ershova ES, Chernokhaeva IV, Sapozhnikova NV, Archakova LI.* Nezhelatel'nyye reaktsii pri lechenii tuberkuleza organov dykhaniya preparatami novogo pokoleniya [Adverse reactions in the treatment of respiratory tuberculosis with new generation drugs]. *Meditsinskiy al'yans [Medical Alliance].* 2018; 2: 23-28. (In Russ.)]
11. *Старшинова А.А., Павлова М.В., Яблонский П.К., и др.* Эволюция фтизиатрии - это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза // Практическая медицина. - 2014. - Т.7, № 83. - С. 127-132. [*Starshinova AA, Pavlova MV, Yablonskiy PK, et al.* Evolyutsiya ftiziatrii - eto poisk novykh metodov i preparatov, effektivnykh pri lechenii tuberkuleza [The evolution of phthisiology is the search for new methods and drugs effective in the treatment of tuberculosis]. *Prakticheskaya meditsina [Practical medicine].* 2014; 7 (83): 127-132. (In Russ.)].
12. *Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н., и др.* Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата перхлорон // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 3 – С.111-115. [*Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Levashev YuN, et al.* Doklinicheskiye i klinicheskiye issledovaniya novogo protivotuberkuleznogo preparata perkhloron [Preclinical and clinical studies of a new anti-tuberculosis drug Perchlorone]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive].* 2016; 88 (3): 111-115. (In Russ.)].
13. *Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А., Скорняков С.Н., и др.* Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Регулярные выпуски «РМЖ». - 2017. - № 18. - С.1288-1295. [*Kildyusheva EI, Egorov EA, Skornyakov SN, et al.* Klinicheskaya rezul'tativnost' novykh lekarstvennykh preparatov v skhemakh lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya [Clinical effectiveness of new drugs in treat-

- ment regimens for multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis]. *Regulyarnyye vypuski «RMZH» [Regular issues of "RMZH"]*. 2017; 18: 1288-1295. (In Russ.).
14. *Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., и др.* Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // *Туберкулез и болезни легких*. – 2020. – Т. 98, № 7. – С.56-62. [*Stavitskaya NV, Felker IG, Zhukova EM, et al.* Mnogofaktornyy analiz rezul'tatov primeneniya bedakvilina v terapii MLU/SHLU-tuberkuleza legkikh [Multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the treatment of MDR/XDR pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]*. 2020; 98 (7): 56-62. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62
  15. *Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., и др.* Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019 – Т.97, №8. – С.38-45. [*Golubchikov PN, Kruk EA, Mishustin SP, et al.* Opyt lecheniya bol'nykh tuberkulezom s shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya, v tom chisle s dlitel'nym primeneniym bedakvilina, v Tomskoy oblasti: neposredstvennyye i otdalennyye rezul'taty [Experience in the treatment of patients with extensively drug-resistant tuberculosis, including long-term use of bedaquiline, in the Tomsk region: immediate and long-term results]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]*. 2019; 97 (8): 38-45. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45
  16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью / Российское Общество Фтизиатров. – М., 2015. – 26 с. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Extensively Drug-Resistant Respiratory Tuberculosis]. *Rossiyskoye Obshchestvo Ftiziatrov [Russian Society of Phthisiologists]*. 2015; 26 p. (In Russ.)].
  17. *Яблонский П.К.* Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 240 с. [Yablonskiy PK. Ftiziatriya. Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii [Phthisiology; National clinical guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2015; 240 p. (In Russ.)].
  18. *Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., и др.* Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т.96, № 6. – С. 45-50. [*Tikhonova LYu, Sokolova VV, Tarasyuk IA, et al.* Opyt primeneniya preparata Bedakvilin u bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya v Amurskoy oblasti [Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in amur region]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2018;96(6):45-50. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50
  19. *Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П.* Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2021. – Т.14, №2. – С.235–248. [*Nikolenko NYu, Kudlay DA, Doktorova NP.* Farmakoepidemiologiya i farmakoeconomika tuberkuleza s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya [Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multidrug and extensively drug resistant tuberculosis]. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya [Pharmacoeconomics; Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology]*. 2021; 14 (2): 235–248. (In Russ.)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089
  20. *Кудлай, Д.А.* Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2021. – Т.84, №3 – С.41-47. [*Kudlay DA.* Razrabotka i vnedreniye v klinicheskuyu praktiku novogo farmakologicheskogo veshchestva iz klassa diarilkhinolinov [Development and introduction into clinical practice of a new pharmacological substance from the class of diarylquinolines]. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021; 84 (3): 41-47. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47
  21. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. Geneva: World Health Organization, 2013. revision: updated December 2014 and January 2020. -40p. ISBN-9789241505345
  22. *Ahmad N.* Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2018; 392 (10150): 821-834. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1

## ОЦЕНКА РОДИТЕЛЯМИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ИХ ДЕТЯМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ИМЕЮЩИМ КОМОРБИДНУЮ ПАТОЛОГИЮ

**УЛИЩЕНКО ИЛЬЯ АНДРЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5654-307X; генеральный директор ООО «Международная академия фейспластики и остеопатии», Россия, г. Москва, улица Алабяна, дом 13, корп. 2, тел. +7(968)737-89-98, e-mail: ilyaulish@gmail.com

**ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; докт. мед. наук, профессор, проректор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, 49, тел. +7(987)213-67-12, e-mail: alexs\_shu@mail.ru

**КОНОВАЛОВ ОЛЕГ ЕВГЕНЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Российского университета дружбы народов, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2, тел. +7(910)508-10-45, e-mail: konovalov\_oe@mail.ru

**ПАК ВИТАЛИЙ ИГОРЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-6941-9745; аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Российского университета дружбы народов, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2, тел. +7(916)056-56-92, e-mail: pakvan@bk.ru

**ЯХЬЯЕВА САБИЯТ АБДУЛАЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-4177-5078; студентка 6-го курса Медицинского института Российского университета дружбы народов, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10, корп. 2, тел. +7(988)276-81-00, e-mail: Sabiyat30@mail.ru

**Реферат. Введение.** В настоящее время отмечается устойчивый рост количества детей, страдающих одновременно протекающими двумя и более заболеваниями. В связи с этим весьма актуальным является оценка родителями получаемой детьми с сочетанными заболеваниями медицинской помощи. Цель исследования – изучить удовлетворенность родителей медицинской помощью, оказываемой больным бронхиальной астмой и имеющим коморбидную патологию детям. **Материал и методы.** На базе областной детской клинической больницы проведено выборочное социологическое исследование, в котором приняли участие 368 родителей детей в возрасте от 7 до 14 лет, больных бронхиальной астмой с сопутствующей патологией.

**Дизайн исследования:** одноцентровое, нерандомизированное, неконтролируемое исследование. **Результаты и их обсуждение.** По мнению только 36,4% опрошенных родителей, стационарная медицинская помощь, оказываемая их детям, является всегда доступной. Доступность амбулаторно-поликлинической помощи положительно оценили лишь 29,5% респондентов. Основными причинами неудовлетворенности при этом называлось недостаточная обеспеченность указанными специалистами и долгое ожидание дня приема. Большинство (81,8%) респондентов хотели бы при нахождении ребенка в пульмонологическом отделении стационара получить консультации специалистов других профилей с учетом сопутствующих заболеваний. При этом, по мнению почти каждого второго родителя, уровень консультации различных специалистов выше в стационарах, чем в детских поликлиниках. Среди респондентов 69,3% считали себя достаточно информированными по вопросам бронхиальной астмы у детей. Однако, результаты опроса показали, что лишь 69% родителей всегда выполняют врачебные рекомендации. **Выводы.** Наличие сочетанной патологии в детском возрасте, в том числе при таком довольно распространенном хроническом заболевании как бронхиальная астма, требует особых медико-организационных подходов к лечению. При этом необходимо учитывать мнение законных представителей детей о доступности и качестве оказываемой медицинской помощи.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, медицинская помощь, оценка родителей

**Для ссылки:** Оценка родителями медицинской помощи их детям с бронхиальной астмой, имеющим коморбидную патологию / И.А. Улищенко, А.В. Шулаев, О.Е. Коновалов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С. 76—80. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).76-80

## PARENTS' ASSESSMENT OF MEDICAL CARE FOR THEIR CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND COMORBID PATHOLOGY

**ULISHCHENKO ILIYA A.**, ORCID ID: 0000-0001-5654-307X; Chief Executive Officer of LLC "International Academy of Faceplasty and Osteopathy", Russia, Moscow, Alabyana street, 13, bldg. 2, tel. +7 (968) 737-89-98, e-mail: ilyaulish@gmail.com

**SHULAEV ALEXEY V.**, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Clinical Work, Head of the Department of General Hygiene of Kazan State Medical University, Russia, Kazan, st. Butlerova, 49, tel. +7 (987) 213-67-12, e-mail: alexs\_shu@mail.ru

**KONVALOV OLEG E.**, ORCID ID: 0000-0003-1974-9882; Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Public Health, Healthcare and Hygiene of the Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow, st. Miklukho-Maclay, 10, bldg. 2, tel. +7 (910) 508-10-45, e-mail: konovalov\_oe@mail.ru

**PAK VITALIY I.**, ORCID ID: 0000-0002-6941-9745; Post-graduate student of the Department of Public Health, Health Care and Hygiene, Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow, st. Miklukho-Maclay, 10, bldg. 2, tel. +7 (916) 056-56-92, e-mail: pakvan@bk.ru

**YAKHYAIEVA SABIYAT A.**, ORCID ID: 0000-0002-4177-5078; 6th year student of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Russia, Moscow, st. Miklukho-Maclay, 10, bldg. 2, tel. +7 (988) 276-81-00, e-mail: Sabiyat30@mail.ru

**Abstract.** Currently, there is a steady increase in the number of children suffering from two or more diseases simultaneously occurring. In this regard, the assessment by parents of the medical care received by children with

concomitant diseases is highly relevant. **Aim.** The aim of the study is to study the satisfaction of parents with medical care provided to patients with bronchial asthma and children with comorbid pathology. **Material and methods.** On the basis of the regional children's clinical hospital, a selective sociological study was carried out, in which 368 parents of children aged 7 to 14 years old, patients with bronchial asthma with concomitant pathology, took part. Study design: single-center, non-randomized, uncontrolled study. **Results and discussion.** In the opinion of only 36.4% of the parents surveyed, inpatient medical care provided to their children is always available. The availability of outpatient care was positively assessed by only 29.5% of the respondents. In this case, the main reasons for dissatisfaction were called insufficient provision of the specified specialists and a long wait for the day of admission. The majority (81.8%) of the respondents would like to receive consultations from specialists of other profiles, taking into account concomitant diseases, when the child is in the pulmonary department of the hospital. At the same time, according to almost every second parent, the level of consultation of various specialists is higher in hospitals than in children's polyclinics. Among the respondents, 69.3% considered themselves sufficiently informed on the issues of bronchial asthma in children. However, the results of the survey showed that only 69% of parents always follow medical recommendations. **Conclusion.** The presence of concomitant pathology in childhood, including with such a fairly common chronic disease such as bronchial asthma, requires special medical and organizational approaches to treatment. At the same time, it is necessary to take into account the opinion of the legal representatives of children on the availability and quality of medical care provided.

**Key words:** children, bronchial asthma, medical care, parental assessment

**For reference:** Ulishchenko IA, Shulaev AV, Konovalov OE, Pak VI, Yakhyaeva SA. Parents' assessment of medical care for their children with bronchial asthma and comorbid pathology. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 76—80. **DOI:** 10.20969/VSKM.2022.15(2).76-80

**В**ведение. В течение последних десятилетий по всему миру неуклонно возрастает как количество пациентов, страдающих одновременно двумя и более протекающими заболеваниями, так и число составляющих коморбидных нозологических форм [1, 2, 3, 4].

Увеличивается также количество детей с хроническими заболеваниями, отличающимися системностью поражения, что обуславливает сложность диагностики и выбора первоочередной стратегии лечения [5, 6, 7, 8]. Как и у взрослых с увеличением количества заболеваний у ребенка значительно вырастают затраты на диагностику и лечение, врач назначает большее количество лекарственных средств (полипрагмазия), что может приводить к неблагоприятным последствиям [9, 10].

Бронхиальная астма считается одной из распространенных нозологических форм хронической бронхолегочной патологии детского возраста, которое поражает порядка 14% детей в мире [11, 12]. Коморбидность при данном заболевании описана в основном у взрослых [13], а изучению коморбидности при данном заболевании у детей посвящены лишь единичные исследования [14].

Цель исследования – изучить удовлетворенность родителей медицинской помощью, оказываемой больным бронхиальной астмой и имеющим коморбидную патологию детям.

**Материал и методы.** С целью изучения мнения родителей детей с бронхиальной астмой, имеющих коморбидную патологию, о доступности и качестве медицинской помощи проведено выборочное социологическое исследование. Все дети были госпитализированы в Рязанскую областную детскую клиническую больницу им. проф. Н.В. Дмитриевой. Дизайн исследования: одноцентровое нерандомизированное неконтролируемое исследование. Основными критериями включения явились наличие у ребенка установленной брон-

хиальной астмы, информированное согласие родителей, отсутствие психических заболеваний и личностных особенностей респондентов, которые могли бы повлиять на правильность и адекватность ответов.

Минимальный объем выборки для эпидемиологического исследования при статистической мощности исследования 80% и уровне значимости 0,05 был определен по таблице К.А. Отдельновой (1980). В рамках данного исследования был проведен опрос 368 родителей детей в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст детей составил 10,3±3,4 года) больных бронхиальной астмой с сопутствующей патологией.

Распределение детей по причинам заболеваемости проводили в соответствии с «Международной классификацией болезней десятого пересмотра» (МКБ-10, 1998).

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов вариационной статистики. Доверительный интервал для средних величин вычислялся с заданным уровнем достоверности 0,95. Для оценки достоверности различий применялся параметрический критерий Стьюдента. Обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.1. и программы Microsoft Office Excel 2010.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у 56,1% детей заболевание было диагностировано в возрасте до 5 лет, у остальных – в возрасте 5-9 лет. У большинства детей (92,3%) была бронхиальная астма средней тяжести и в основном (95,7% случаев) контролируемая (полностью контролируемая – в 46,4%, частично – в 49,3% случаев).

Были госпитализированы в плановом порядке 65% детей, по экстренным показаниям – 35%. При этом поступления в стационар были повторными в 55,1% и 28,9% случаев соответственно (рис. 1).



Рис. 1. Распределение наблюдаемых детей по характеру госпитализации (в %)  
Fig. 1. Distribution of observed children by type of hospitalization (in %)

По мнению только 36,4% родителей стационарная медицинская помощь, оказываемая их ребенку, была всегда доступной. Следует обратить внимание, что значительная доля респондентов (45,5%) не смогла определенно ответить на этот вопрос, что можно считать негативной ситуацией. Доступность амбулаторно-поликлинической помощи (в частности консультаций пульмонолога и аллерголога) положительно оценили 29,5% и не смогли ответить на вопрос 56,8% респондентов. Основными причинами неудовлетворенности

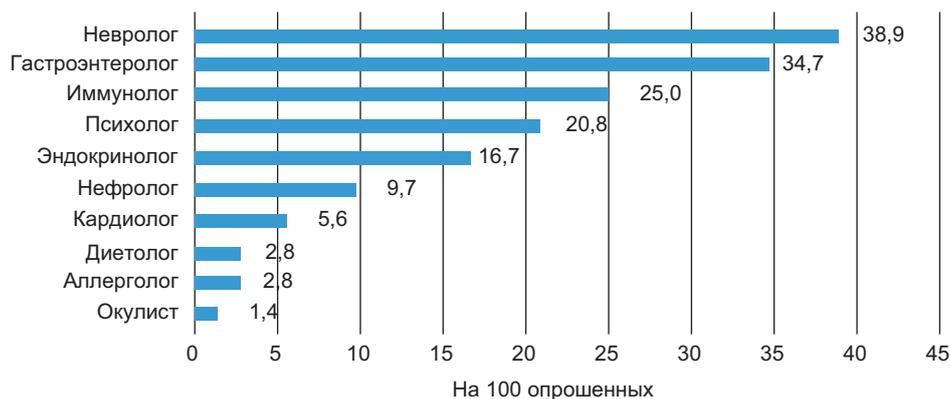


Рис. 2. Мнение родителей о потребности в консультациях специалистов различного профиля при госпитализации детей в пульмонологическое отделение (на 100 ответивших)  
Fig. 2. Parents' Opinion on the Need for Consultations with Specialists of Various Sections when Hospitalizing Children in the Pulmonology Department (per 100 Respondents)

Результаты анкетирования показали, что при заболевании ребенка родители чаще обращались к участковому педиатру (в 40,9% случаев), реже к соответствующим специалистам (в 23,9%),  $p < 0,05$ . Вместе с этим остальные родители обращались как к тем, так и к другим. Соответственно большинство (63,5%) из них обслуживались районной детской поликлиникой и только 20,5% - коммерческими медицинскими организациями,  $p < 0,05$ . В остальных случаях (в 16%) имело место использование медицинских услуг обеими вариантами учреждений.

По поводу бронхиальной астмы родители предпочитали обращаться за помощью к пульмонологу/аллергологу (56,8%), а не к участковому педиатру (43,2%),  $p < 0,05$ . Это связано с тем, что только 14,3% респондентов считают возможным оказание участковым педиатром необходимой медицинской помощи их ребенку при обострении бронхиальной

при этом называлось недостаточная обеспеченность указанными специалистами и долгое ожидание дня приема.

Большинство (81,8%) опрошенных родителей хотели бы при нахождении ребенка в пульмонологическом отделении получить консультации специалистов других профилей с учетом сопутствующих заболеваний. Потребность в указанных консультациях соответствует в целом распространенности сопутствующей патологии.

По мнению родителей (рис. 2), в наибольшей степени дети нуждались в консультации невролога (на это указали 38,9 в расчете на 100 ответивших), гастроэнтеролога (34,7 на 100 ответивших) и иммунолога (25 на 100 ответивших). Достаточно высокой была потребность в консультации эндокринолога. Полученные результаты косвенно свидетельствовали о недостаточной доступности перечисленных специалистов в амбулаторном звене. Следует отметить, что высказана необходимость в таких не указанных ранее специалистах как психолог и диетолог. При этом потребность в консультации психолога была у каждого пятого родителя ребенка с бронхиальной астмой.

астмы, 46,4% - сомневаются в положительном результате, а остальные (39,3%) – уверены в его невозможности. По их мнению, к участковому педиатру можно обращаться в данной ситуации лишь для получения ряда документов (рецепт, больничный лист, справка о выздоровлении и др.). При оценке доступности консультаций врачей пульмонологов/аллергологов в поликлиниках были получены следующие результаты: считают доступными только 6,8% респондентов, отмечают некоторые затруднения 64,8% и высказывали низкую доступность 28,4%,  $p < 0,05$ . При этом, по мнению 48,9% родителей, принявших участие в опросе, уровень консультации данных специалистов выше в стационарах, чем в детских поликлиниках.

При организации диспансерного наблюдения их ребенка с бронхиальной астмой большинство (63,4%) родителей предпочли бы наблюдаться у

участкового педиатра с консультациями специалистов различного профиля в соответствии с сопутствующей патологией. Реже (в 23,2% случаев) высказывалось желание наблюдаться и у участкового педиатра, и у соответствующих специалистов. Только 13,4% респондентов хотели быть на диспансерном учете у отдельных специалистов.

Среди респондентов 69,3% считали себя достаточно информированными по вопросам бронхиальной астмы у детей. Наиболее распространенным источником получения сведений были врачи пульмонологи / аллергологи детских поликлиник (71,6 на 100 ответивших), интернет-ресурсы (62,5) и врачи стационаров (33 в расчете на 100 ответивших). Астму-школу посещали только 31,8% родителей с детьми (рис. 3).



Рис. 3. Источники получения родителями сведений о бронхиальной астме у детей (на 100 ответивших)  
Fig. 3. Sources of parental information about bronchial asthma in children (per 100 respondents)

Тревогу по поводу течения бронхиальной астмы у ребенка испытывали 58 на 100 родителей, по поводу каких-либо сопутствующих заболеваний – 45,5. На вопрос «Испытываете ли Вы озабоченность по поводу необходимости использовать одновременно несколько лекарственных препаратов?» положительно ответили 42% респондентов.

Важным аспектом охраны здоровья детей является медицинская активность их родителей. Стараются всегда обращаться к врачу при острых инфекционных заболеваниях ребенка 40,9 на 100 опрошенных, не обращаются при лёгких формах заболевания - 39,8, стараются лечиться сами - 21,6, обращаются при необходимости оформления больничного листа - 10,2 при тяжелом течении заболевания - 10,2 в расчете на 100 опрошенных. Большинство (62,5 на 100 опрошенных) родителей сообщили, что обращаются к врачу лишь при обострении заболевания, 29,5 - во время ремиссии и только 23,9 - для профилактического или запланированного осмотра. При этом 61,4% респондентов интересовались результатами медицинских профилактических осмотров ребёнка в детском саду или школе.

Результаты опроса показали, что значительная часть родителей (31%) не всегда выполняли врачебные рекомендации. Если назначалась базисная терапия, то ее проводили всё назначенное время 46,5% родителей, частично - 36%, не проводили вообще – 17,5%. Установлено, что 95,3% родителей занимаются самолечением с различной частотой,

в том числе: редко – 59,2%, часто – 31,4% и как правило – 4,7%. При этом контроль за приемом лекарств всегда выполняют только 71,3%.

**Выводы.** Таким образом, наличие сочетанной патологии в детском возрасте, в том числе при таком довольно распространенном хроническом заболевании как бронхиальная астма, требует особых медико-организационных подходов к лечению. В результате социологического опроса родителей детей, больных бронхиальной астмой, были выявлены проблемы, с которыми сталкиваются родители при оказании медицинской помощи их детям. Полученные при анкетировании родителей оценки необходимо учитывать при разработке мероприятий по повышению доступности и качества медицинской помощи детскому населению с коморбидной патологией.

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

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

## Литература / References

1. *Fabrizi EM, Zoli M, Gonzalez-Freire M, et al.* Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015; 16 (8): 640-647.
2. *Белялов Ф.И.* Лечение болезней в условиях коморбидности // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 319 с. [*Belyalov FI.* Lechenie boleznej v usloviyax komorbidnosti [Treatment of diseases in conditions of comorbidity]. Moskva [Moscow]: GE'OTAR-Media. 2019: 319 p. (In Russ.)].
3. *Воронин С.В., Черкашин Д.В., Бершева И.В.* Полиморбидность: определение, классификации, распространенность, методы оценки и практическое значение // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № 64(4). – С. 243-249. [*Voronin SV, Cherkashin DV, Bersheva IV.* Polimorbidnost': opredelenie, klassifikacii, rasprostranennost', metody` ocenki i prakticheskoe znachenie [Polymorbidity: definition, classifications, prevalence, estimation methods and practical significance]. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2018; 64(4): 243-249. (In Russ.)].
4. *Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В.* Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С.26-31. [*Chaulin AM, Grigor`eva YuV, Duplyakov DV.* Komorbidnost': khronicheskaya obstruktivnaya bolezn` legkix i serdechno-sosudisty'e zabolevaniya [Comorbidity: chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease]. *Prakticheskaya medicina* [Practical medicine]. 2020; 18 (1): 26-31. (In Russ.)].

5. *Гудков Р.А., Коновалов О.Е.* Причины и факторы риска сочетанной патологии у детей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016.- № 24 (2). – С.144-152. [*Gudkov RA, Kononov OE.* Prichiny i faktory` riska sochetannoy patologii u detej [Reasons and risk factors of the combined pathology in children]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika IP Pavlova* [Russian medical and biological bulletin named after academician IP Pavlova]. 2016; 24 (2): 144-152. (In Russ.)].
6. *Budde J, Skloot GS.* Is aging a «comorbidity» of asthma? *Pulm Pharmacol Ther.* 2018; 52: 52-6. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.06.005
7. *Kercsmar CM, Shipp C.* Management / Comorbidities of School-Aged Children with Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019; 39 (2): 191-204. DOI: 10.1016/j.iac.2018.12.004
8. *Овсянников Д.Ю.* Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей // Медицинский совет. - 2017.- №1.- С. 100-106. [*Ovsjannikov DJu.* Trudnosti i oshibki diagnostiki i terapii bronxial'noj astmy` u detej [Challenges and errors in the diagnosis and treatment of asthma in children]. *Medicinskij совет* [Medical advice]. 2017; 1: 100-106. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-100-106
9. *Коновалов О.Е., Модестов А.А., Улищенко И.А., Гудков Р.А.* К вопросу об эффективности стационарного лечения детей с сочетанной патологией // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2020. – Т. 64, № 2. – С.76-82. [*Kononov OE, Modestov AA, Ulishhenko IA, Gudkov RA.* K voprosu ob e`ffektivnosti stacionarnogo lecheniya detej s sochetannoj patologiej [On the question of the effectiveness of inpatient treatment of children with combined pathology]. *Zdravooxranenie Rossijskoj Federacii* [Healthcare of the Russian Federation]. 2020; 64 (2): 76-82. (In Russ.)].
10. *Григорьев К.И.* Ведение детей в условиях сочетания патологических состояний // Медицинская сестра. – 2019. – Т. 21., № 8. – С.20-25. [*Grigor`ev KI.* Vedenie detej v usloviyax sochetaniya patologicheskix sostoyanij [Keeping children in conditions of a combination of pathological conditions]. *Medicinskaya sestra* [Nurse]. 2019; 21 (8): 20-25. (In Russ.)].
11. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» // Москва: Оригинал-макет, 2017. – 160 с. [Nacional`naya programma «Bronxial`naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika» [National Program «Bronchial Asthma in Children. Treatment strategy and prevention»]. *Moskva: Original-maket* [Moscow: Original layout]. 2017; 160 p. (In Russ.)].
12. *Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю., Болибок А.М.* Частота, факторы риска, особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией и ведение коморбидных пациентов // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – № 7(3). – С.27-39. [*Kravchuk DA, Ovsjannikov DJu, Bolibok AM,* et al. Chastota, faktory` riska, osobennosti bronxial`noj astmy` u detej s bronxologochnoj displaziej i vedenie komorbidny`x pacientov [Frequency, risk factors, features of bronchial asthma in children with bronchopulmonary dysplasia and management of comorbid patients]. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie* [Neonatology: news, opinions, training]. 2019; 7 (3): 27-39. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2308-2402-2019-13004
13. *Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Османов И.М., и др.* Дигестивная коморбидность в педиатрии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №185 (1). – С.166-175. [*Haritonova LA, Grigor`ev KI, Osmanov IM, Borzakova SN, Skorobogatova EV, Shashel` VA, Matalaeva SYu, Shury`gina DA.* Digestivnaya komorbidnost` v pediatrii [Digestive comorbidity in pediatrics]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2021; 185 (1): 166-175. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-166-175
14. *Barnett K, Mercer SW, Norbury M,* et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012; 380: 37-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

**ХОЛОДОВ АРТЁМ АНДРЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5249-8822; клинический ординатор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 650029, Кемерово, улица Ворошилова, 22 А,

тел.: 8-384-2-54-56-51, e-mail: artyomkass96@gmail.com

**БРЮХАЧЕВА ЕКАТЕРИНА ОЛЕГОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5212-9234; ассистент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 650029, Кемерово, улица Ворошилова, 22 А

**ОТДУШКИНА ЛАРИСА ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-4126-4312; ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 650029, Кемерово, улица Ворошилова, 22 А

**ЗАХАРОВА ЮЛИЯ ВИКТОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-3475-9125; докт. мед. наук, доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 650029, Кемерово, улица Ворошилова, 22 А

**ПРИМКУЛОВА МАРИНА ВИКТОРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1776-2098; ассистент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 650029, Кемерово, улица Ворошилова, 22 А

**ПЬЯНЗОВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-4854-5734; проректор по научной, лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 650029, Кемерово, улица Ворошилова, 22 А

**Реферат. Введение.** Около 90% пациентов фтизиатрического профиля имеют побочные реакции противотуберкулезной терапии в виде гастроинтестинальных нарушений. В настоящее время доказана роль нарушений кишечного микробиоценоза в формировании диспепсии. В свою очередь, диспептический синдром приводит к снижению приверженности пациентов к лечению, что отражается на эффективности лечения туберкулеза. Наиболее опасными в этом плане являются противотуберкулезные препараты II ряда, используемые в лечении лекарственно устойчивого туберкулеза. Длительный прием данных препаратов требует разработки и внедрения алгоритмов коррекции микробиологических нарушений кишечника. **Цель исследования** – оценить микробиологические результаты применения комбинированного пробиотика у лиц с туберкулезом и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в процессе противотуберкулезной терапии. **Материал и методы.** В проспективное линейное исследование включены 30 пациентов с туберкулезом органов дыхания и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Исследование заключалось в двухэтапном исследовании микробиоценоза кишечного биотопа данных пациентов количественным бактериологическим методом до и после комбинированной пробиотической терапии с дальнейшим сравнением количества микроорганизмов. Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для них 95% доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%ДИ]). Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха (Ме (25-й; 75-й)). Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна-Уитни для сравнения двух групп наблюдений. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при статистической значимости менее 0,05. **Результаты и их обсуждение.** Применение комбинированной пробиотической терапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя не привело к компенсации дефицита облигатных микроорганизмов – *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. Однако, в процессе пробиотической терапии отметили снижение концентрации *Enterococcus* spp., *E. Coli* lac-, *E. Coli* hly+, *Streptococcus* spp., а также снижение титров и видовой структуры грибов рода *Candida*. Приведен клинический пример, показывающий микробиологическую и клиническую эффективность применения пробиотической терапии у пациента с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ. Несмотря на полученные изменения не достигнуты среднелюляционные показатели по региону. **Выводы.** Установлено, что применение комбинированной пробиотической терапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя привело к снижению пула условно-патогенных микроорганизмов в просвете кишечника и оказало положительный клиническо-микробиологический эффект у пациента с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ.

**Ключевые слова:** коррекция кишечной микрофлоры, микробиоценоз, диспептический синдром, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость

**Для ссылки:** Результаты применения комбинированной пробиотической терапии для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А.А. Холодов, Е.О. Брюхачева, Л.Ю. Отдушкина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.81—88. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).81-88

## RESULTS OF THE USE OF COMBINED PROBIOTIC THERAPY FOR THE CORRECTION OF INTESTINAL MICROBIOTICENOSIS DISORDERS IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS OF THE PATHOGEN

**KHOLODOV ARTYOM A.**, ORCID ID: 0000-0001-5249-8822; Clinical Resident of the Department of Phthiology, Kemerovo State Medical University, Russia, 650029, Kemerovo, Voroshilova Street 22 A, tel.: 8-384-2-54-56-51, e-mail: artiomkass96@gmail.com

**BRYUKHACHEVA EKATERINA O.**, ORCID ID: 0000-0001-5212-9234; Assistant of the Department of Phthiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Russia, 650029, Kemerovo, Voroshilova Street 22 A, Department of Phthiology

**OTDUSHKINA LARISA Y.**, ORCID ID: 0000-0003-4126-4312; Assistant Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Virology of the Kemerovo State Medical University, Russia, 650029, Kemerovo, Voroshilova Street 22 A

**ZAKHAROVA YULIA V.**, ORCID ID: 0000-0002-3475-9125; Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Virology of the Kemerovo State Medical University, Russia, 650029, Kemerovo, Voroshilova Street 22 A

**PRIMKULOVA MARINA V.**, ORCID ID: 0000-0003-1776-2098; Assistant Professor of the Department of Phthiology, Kemerovo State Medical University, Russia, 650029, Kemerovo, Voroshilova Street 22 A

**PYANZOVA TATYANA V.**, ORCID ID: 0000-0002-4854-5734; Vice-rector for scientific, medical work and the development of regional health care, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Phthiology of the Kemerovo State Medical University, Russia, 650029, Kemerovo, Voroshilova Street 22 A

**Abstract. Introduction.** About 90% of TB patients have side effects of anti-TB therapy in the form of gastrointestinal disorders. Currently, the role of disorders of the intestinal microbiocenosis in the formation of dyspepsia has been proven. In turn, dyspeptic syndrome leads to a decrease in patient adherence to treatment, which affects the effectiveness of tuberculosis treatment. The most dangerous in this regard are second-line anti-tuberculosis drugs used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. Long-term use of these drugs requires the development and implementation of algorithms for the correction of microecological disorders of the intestine. The aim of the study was to evaluate the microbiological results of using a combined probiotic in persons with tuberculosis and multidrug-resistant pathogen in the course of anti-tuberculosis therapy. **Material and methods.** A prospective linear study included 30 patients with respiratory tuberculosis and multidrug-resistant pathogen. The study consisted in a two-stage study of the microbiocenosis of the intestinal biotope of these patients by a quantitative bacteriological method before and after combined probiotic therapy with a further comparison of the number of microorganisms. Statistical data processing was performed using the IBM SPSS program. Qualitative signs are represented by absolute and relative frequencies, expressed as a percentage, with 95% confidence intervals calculated for them by the Wilson method (rel.% [95% CI]). Quantitative data are presented in the work in the format of the median and interquartile range (Me (25th; 75th)). For variables related to the ordinal scale and nonparametric quantitative variables, the Mann-Whitney U test was used to compare the two groups of observations. The compared groups were considered statistically significant with a statistical significance of less than 0.05. **Results and discussion.** The use of combined probiotic therapy in patients with multidrug-resistant tuberculosis did not compensate for the deficiency of obligate microorganisms - Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp. However, in the process of probiotic therapy noted a decrease in the concentration of Enterococcus spp., E. Coli lac-, E. Coli hly +, Streptococcus spp., as well as a decrease in the titers and species structure of fungi of the genus Candida. A clinical example showing the microbiological and clinical efficacy of probiotic therapy in a patient with co-infection TB / HIV. Despite the changes received, the average population indicators for the region have not been achieved. **Conclusion.** It was found that the use of combined probiotic therapy in patients with multidrug-resistant tuberculosis led to a decrease in the pool of opportunistic microorganisms in the intestinal lumen and had a positive clinical effect in a patient with TB / HIV co-infection.

**Key words:** correction of intestinal microflora, microbiocenosis, dyspeptic syndrome, tuberculosis, multidrug resistance

**For reference:** Kholodov EO, Bryukhacheva LYu, Otdushkina AA, Zakharova YuV, Primkulova MV, Pyanzova TV. Results of the use of combined probiotic therapy for the correction of intestinal microbiocenosis disorders in patients with multidrug-resistant tuberculosis of the pathogen. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 81—88. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).81-88

**В**ведение. Значимой проблемой при проведении противотуберкулезной терапии является необходимость профилактики и коррекции гастроинтестинальных расстройств, которые регистрируются с частотой до 90% пациентов, получающих противотуберкулезные препараты (ПТП) [1]. Рядом исследователей отмечается, что такие нарушения связаны с изменением кишечной микробиоты [2, 3]. Исходное состояние микробиоценоза у больных с впервые выявленным туберкулезом характеризовалось снижением количества облигатной микрофлоры кишечника и увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов [4]. Нарушения микробиоценоза выявлены и при латентной туберкулезной инфекции при проведении химиопрофилактики [5]. Состояние микробиоценоза прогрессивно ухудшается с приемом ПТП и формированием необратимых изменений в биотопе.

Достаточно изучено влияние на степень нарушений микробиоценоза препаратов основного ряда [6, 7], однако проведение химиотерапии больных туберкулезом с множественной и широкой устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя характеризуется расширением спектра и длительности приема ПТП [8, 9, 10]. При этом вопросы состояния микробиоценоза кишечника у больных туберкулезом, получающих данную терапию изучено недостаточно. На современном этапе кишечный микробиом рассматривается как отдельный орган человека, который требует защиты, в том числе на законодательном уровне [11]. Разработка и внедрение алгоритмов коррекции гастроинтестинальных расстройств и нарушений микробиоценоза различных биотопов организма человека приведет к улучшению качества жизни пациента [12] и позволит избежать необратимых изменений микробиома [13, 14]. Кроме того, персо-

нифицированный подход к подбору пробиотических препаратов позволит таргетно компенсировать недостаток определенного пула бактерий без изменений основного состава микробиоценоза [15]. Вопрос влияния пробиотической терапии на закономерности формирования биотопа толстого кишечника, в том числе у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию, остается неизученным.

**Цель исследования:** Оценить микробиологические результаты применения комбинированного пробиотика у лиц с туберкулезом и множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в процессе противотуберкулезной терапии.

**Материал и методы.** Проведено проспективное линейное исследование на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра им. И.Ф. Копыловой и научной лаборатории ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. Всеми пациентами подписано информированное добровольное согласие на исследование. В исследование включены 30 пациентов с туберкулезом органов дыхания, из них 9 женщин (30,0%) и 21 мужчина (70,0%). Средний возраст составил 45 (35,25; 50,75) лет. В структуре клинических форм туберкулеза преобладала инфильтративная у 13 чел. (43,3%) и диссеминированная у 11 чел. (36,7%), единичными случаями (по 3,3%) представлены туберкулез внутригрудных лимфоузлов, казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, туберкулема, очаговый и цирротический туберкулез. В структуре сопутствующей патологии наблюдали синдром зависимости от алкоголя у 5 чел. (16,7%), а также в единичных случаях (по 3,3%) язвенную болезнь желудка, сахарный диабет 2 типа, псориаз и железодефицитную анемию. Среди исследуемой группы пациентов у 17 чел. (56,7%) установлен диагноз ВИЧ-инфекция. Медиана CD4+ лимфоцитов составила 230 (202,75; 279,25) кл/мкл. В среднем пациенты на момент развития СКД приняли 34,5 (30; 57,5) доз ПТП. В схемах химиотерапии пациентов присутствовали следующие ПТП: фторхинолоны принимали все пациенты (100%), бедаквилин - 20 чел. (66,7%), протионамид - 27 чел. (90,0%), линезолид - 4 чел. (13,3%), аминогликозиды/полипептид - 26 чел. (86,7%), парааминосалициловая кислота - 6 чел. (20,0%), пипразинамид - 22 чел. (73,3%), циклосерин - 26 чел. (86,7%), этамбутол - 3 чел. (10,0%). Критериями включения в исследование явились наличие у пациента клинических проявлений синдрома кишечной диспепсии (СКД), туберкулез с МЛУ возбудителя, прием не менее 30-ти доз ПТП по IV или V режиму химиотерапии. Критериями исключения из исследования служили выраженный иммунодефицит (CD4 мене 200 кл/мкл), выраженные когнитивные нарушения, хронический вирусный гепатит, прием пробиотических препаратов в течение последних 2-х месяцев, отказ пациента от исследования. При развитии СКД противотуберкулезная терапия не прекращалась.

Исследование кала на микробиоценоз проводили в 2 этапа. На первом этапе определяли со-

стояние микрофлоры кишечника на момент развития СКД. Затем пациент проходил курс лечения комбинированным пробиотическим препаратом по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 21 дня под контролем медицинского персонала. Перечень пробиотических штаммов препарата представлен в таблице 1.

Таблица 1

**Перечень пробиотических штаммов препарата**

Table 1

**Composition of the probiotic preparation**

Пробиотические микроорганизмы	Количество в суточной дозе
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1,6x10 <sup>9</sup> КОЕ
<i>Bifidobacterium animalis</i>	6x10 <sup>8</sup> КОЕ
<i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>vcero</i>	2,2x10 <sup>9</sup> КОЕ
<i>Lactobacillus casei</i>	1,2x10 <sup>9</sup> КОЕ
<i>Lactobacillus plantarum</i>	6x10 <sup>8</sup> КОЕ
<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	6x10 <sup>8</sup> КОЕ
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2x10 <sup>8</sup> КОЕ
<i>Lactobacillus spp.</i> , <i>vcero</i>	2,6x10 <sup>9</sup> КОЕ

На 2-ом этапе, через 7 дней после завершения комбинированной пробиотической терапии (время полного выведения пробиотических микроорганизмов из просвета кишечника), проводили повторное микробиологическое исследование кала.

В исследовании использовали количественный культуральный метод. Материал забирали в стерильный контейнер и транспортировали в лабораторию в течение 2 часов. Сначала готовили разведения материала от 10<sup>-1</sup> до 10<sup>-9</sup> и определяли pH материала. Затем производили посев на селективные питательные среды. Для выделения бифидофлоры засеивали на Бифидум-среду, для лактобактерий – Тиогликолевую среду, для энтерококков – Энтерококк-агар, для энтеробактерий – среду Эндо, для стафилококков – желточно-солевой агар, для грибов – среду Сабуро, для клостридий – среду Вильсона-Блэра. Микробы идентифицировали по особенностям биохимических свойств (тест-системы АНАЭРО-TEST 23 Lachemadiagnostica s.r.o., Чехия, STAPHYtest 16 Lachema diagnostica s.r.o, Чехия, ENTEROtest 24 Lachema diagnostica s.r.o, Чехия, AUXOCOLOR BioRad, Франция), а также комплекса морфологических, культуральных и тинкториальных свойств. Результаты выражали в Ig КОЕ/г с пересчетом на грамм

материала. Интерпретацию результатов осуществляли на основании статистических методов исследования и региональных норм и отраслевого стандарта [16, 17].

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для них 95% доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%ДИ]). Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха (Me (25-й; 75-й)). Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна-Уитни для сравнения двух групп наблюдений. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при значении  $p$  менее 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** При оценке pH исследуемого материала установлено, что кислотно-основное состояние в процессе комбинированной пробиотической терапии не изменилось – 6 (6; 6,75) против 6,5 (5; 7) ( $p=0,143$ ).

Количество представителей облигатной микрофлоры кишечного биотопа также оставалось неизменным. Например, концентрация *Bifidobacterium* spp. в процессе наблюдения увеличилась с 7,5 (4; 9) IgKOE/г до 8 (7; 8) IgKOE/г, что не являлось статистически значимым ( $p=0,249$ ). Различий в концентрации *Lactobacillus* spp. также не выявлено, концентрация этих бактерий до пробиотикотерапии была в пределах 4 (4; 6) IgKOE/г, а после нее – в пределах 6 (5; 8) IgKOE/г ( $p=0,052$ ). После эксперимента количество данных представителей облигатной микрофлоры кишечника оставалось ниже средних по региону (9,5 (9; 10) IgKOE/г для бифидофлоры и 7,5 (7; 8) IgKOE/г для лактофлоры).

В ходе исследования наблюдали положительные сдвиги в количестве различных штаммов *E. coli*. Достоверные различия регистрировали среди *E. coli lac-* ( $p=0,028$ ) и *E. coli hly+* ( $p=0,001$ ). Однако, концентрация типичной кишечной палочки (*E. coli lac+*) не изменилась под действием биологических препаратов ( $p=0,127$ ). Несмотря на выраженную положительную динамику состояния микробиоценоза, концентрации его представителей отличались от средних по региону (см. таблицу 2).

Сравнительная характеристика количества представителей группы кишечной палочки при применении комбинированной пробиотической терапии

Таблица 2

Comparative characteristics of the number of representatives of the *E. coli* group when using combined probiotic therapy

Table 2

Кишечная палочка (n=30)	Штамм	Концентрация до эксперимента, IgKOE/г	Концентрация после эксперимента, IgKOE/г	Значимость различий (p)	Региональная норма, IgKOE/г
	<i>E. coli lac+</i>	6,5 (5; 7)	7 (6; 7)	0,127	7,5 (7; 8)
	<i>E. coli lac-</i>	4 (4; 7)	4 (4; 5)	0,028	3 (2; 4)
	<i>E. coli hly+</i>	4 (4; 4)	4 (4; 5,75)	0,001	3 (2; 4)

Количество прочих представителей грамотрицательной микробиоты кишечного биотопа после проведения терапии пробиотиками статистически значимо не изменилось. Такая закономерность была отмечена для представителей родов *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., для условно-патогенных клостридий, а также для других, не идентифицированных до рода, условно-патогенных энтеробактерий.

Для ряда грамположительных представителей условно-патогенной кишечной микрофлоры в результате проведенной пробиотической терапии были получены статистически значимые отличия. Отмечено значительное снижение концентрации стрептококков, особенно с гемолитической активностью, с 4 (4; 4) IgKOE/г до 2 (2; 4) IgKOE/г ( $p=0,0001$ ), что приблизило данный показатель к среднепопуляционному. Также чувствительными

к пробиотической терапии оказались представители рода *Enterococcus* spp., количество которых до эксперимента было снижено по сравнению с нормой – 5 (4; 6) IgKOE/г, а после терапии стало нормальным – 6 (5; 7) IgKOE/г ( $p=0,033$ ). Однако, изменения не коснулись пула стафилококков. Концентрация *S. epidermidis* до комбинированной пробиотикотерапии была 2 (2; 4) IgKOE/г, а после нее стала равна 4 (2; 4) IgKOE/г ( $p=0,204$ ). *S. aureus* до и после эксперимента наблюдали в количестве  $<10^2$  IgKOE/г ( $p=0,639$ ). Стафилококки с гемолитической активностью высевали в концентрации 4 (4; 4) IgKOE/г до исследования, а после эксперимента их концентрация составила 4 (3,25; 4) IgKOE/г ( $p=0,114$ ). Сравнение полученных значений с региональными нормами представлено в таблице 3.

Концентрации представителей грамположительной микрофлоры под воздействием комбинированной пробиотической терапии

Table 3

Concentrations of representatives of gram-positive microbiota under the influence of combined probiotic therapy

Род	Вид	Концентрация до эксперимента, IgKOE/г	Концентрация после эксперимента, IgKOE/г	Значимость различий (p)	Региональная норма, IgKOE/г
Staphylococcus spp.	epidermidis	2 (2; 4)	4 (2; 4)	0,204	4 (3; 5)
	aureus	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,639	2 (1; 3)
	Hly+	4 (4; 4)	4 (3,25; 4)	0,114	3 (2; 4)
Streptococcus spp.	Hly+	4 (4; 4)	2 (2; 4)	0,0001	3 (2; 4)
Enterococcus spp.		5 (4; 6)	6 (5; 7)	0,033	6,5 (6; 7)

Основным и легко диагностируемым индикатором микробиологических нарушений является выделение микромицет рода *Candida* из различных биотопов организма человека. На до- и пост- экспериментальном этапе грибы рода *Candida* выделены у всех пациентов, включенных в исследование. Однако, до приема пробиотика идентифицировать до рода удалось 24 (80,0%) штамма кандид, а после его приема – 20 (66,7%) штаммов этого рода. Концентрация представителей данного рода в исследуемом материале до эксперимента составила 4 (4; 5) IgKOE/г, а после него – 4 (2; 4) IgKOE/г ( $p=0,029$ ). Под влиянием комбинированной пробиотической терапии концентрация *Candida* spp. приблизилась к региональной норме, которая составляет 3 (2; 4) IgKOE/г. Изучение видового разнообразия выделенных грибов рода *Candida* позволяет сказать об эффективности биологических препаратов на основе *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. в комбинации с пребиотиками. До эксперимента *C. albicans* выделяли у 17 (70,8%) пациентов, *C. kefyr* у 5 (20,8%) пациентов, *C. ciferii* у 2 (8,4%) пациентов. После эксперимента *C. albicans* регистрировали в 19 (95,0%) случаях, и единичном случае (5,0%) находили *C. ciferii* (см. рисунок).

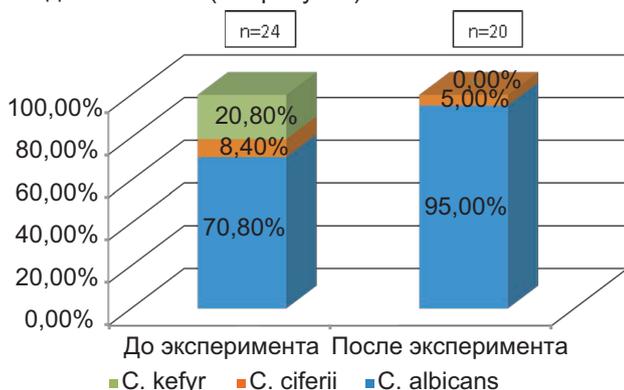


Рисунок 1. Динамика видового разнообразия грибов рода *Candida* в процессе пробиотикотерапии больных туберкулезом

Figure 1. The dynamics of the species diversity of fungi of the genus *Candida* in the process of probiotic therapy of patients with tuberculosis

Концентрация плесневых грибов, так же как аэробных бактерий, не менялась и не превышала пороговых значений на протяжении всего эксперимента -  $<102$  IgKOE/г ( $p=0,056$  и  $p=0,462$  соответственно).

Таким образом, при комплексном анализе микробиоценоза кишечника больных туберкулезом определена степень дисбиоза на до- и после экспериментальном этапе. До проведения курса комбинированной пробиотической терапии равновесие склонялось в сторону III степени нарушений, которую наблюдали у 15 чел. (50,0%), со II степенью – 12 чел. (40,0%), с I степенью 3 пациента (10,0%). После курса пробиотической терапии отмечено преобладание I степени дисбиоза. С ней наблюдали 12 чел. (40,0%), так же как и со второй степенью микробиологических нарушений, а III степень встречали у 6 чел. (20,0%).

Статистически значимых различий не получено при сравнении количества представителей микрофлоры кишечника у лиц с различным ВИЧ статусом. Количество *Bifidobacterium* spp. выросло на 2 (1; 3) IgKOE/г у лиц с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ и на 1 (2; 3) IgKOE/г у лиц с моноинфекцией туберкулеза ( $p=0,648$ ). Средняя прибавка *Lactobacterium* spp. составила 1 (1,25; 2,5) IgKOE/г и 1 (2; 3) IgKOE/г соответственно ( $p=0,254$ ). Также значимых различий не получено при исследовании грамотрицательных: *E. Coli* ( $p=0,859$ ), *Klebsiella* spp. ( $p=0,258$ ), *Proteus* spp. ( $p=0,115$ ), другие энтеробактерии ( $p=0,090$ ) и грамположительных: *Enterococcus* spp. ( $p=0,106$ ), *Streptococcus* spp. ( $p=1,000$ ), *Staphylococcus* spp. ( $p=0,089$ ). Грибы рода *Candida* уменьшились в количестве в среднем на 2 (1; 3) в группе пациентов с ВИЧ инфекцией и на 2 (2; 2) IgKOE/г у ВИЧ негативных пациентов ( $p=0,856$ ).

Приводим клиническое наблюдение коррекции синдрома кишечной диспепсии у больного туберкулезом с МЛУ возбудителя, получавшего лечение по IV режиму химиотерапии. Пациент 46 лет проходил стационарное лечение с 16.03.2021г. по 31.08.2021г. в отделении терапии туберкулеза легких с диагнозом диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации с выделением ми-

кробактерий туберкулеза и МЛУ (лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу и пиперазину), I группа диспансерного учета. С 2017 года у пациента установлена ВИЧ-инфекция, в настоящее время фаза вторичных заболеваний IVB, фаза стабилизации на фоне антиретровирусной терапии (получает терапию с 2019 года). Уровень CD4+ лимфоцитов на момент начала приема ПТП составляла 320 кл/мкл, вирусная нагрузка – 4516 коп/мл.

Из анамнеза установлено, что пациент ранее туберкулезом не болел, контакта с больным туберкулезом не выявлено. Туберкулез диагностирован при обращении в поликлинику с жалобами на повышение температуры до 38°C, слабость, установлены рентгенологические признаки диссеминированного процесса в легких, в мокроте обнаружена ДНК МБТ,

лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину. Госпитализирован в противотуберкулезный стационар, начато лечение по IV режиму химиотерапии с 16.03.2021 по схеме: бедаквилин 0,4г 14 дней, затем 0,2 г через день, пиперазинид 2,0, спарфлоксацин 0,2, капреомицин 1,0 внутримышечно, протионамид 0,75, парааминосалициловая кислота 10,0 (вес 60,2 кг). Антиретровирусная терапия продолжена по прежней схеме: ламивудин 0,3, тенофовир 0,3, эфавиренз 0,05. На фоне лечения с 23.03.2021 появились боли в животе, чередование диареи и запоров. Прием спазмолитической терапии и лоперамида эффекта не дал. В результате посева кала на микрофлору от 01.04.2021 выявлено снижение концентрации облигатных микроорганизмов, повышение концентрации транзиторных и условно-патогенных бактерий, II степень дисбиоза кишечника (см. таблицу 4).

Таблица 4

**Динамика концентрации представителей микробиоценоза кишечника в результате комбинированной пробиотической терапии**

Table 4

**Dynamics of the concentration of representatives of intestinal microbiocenosis as a result of combined probiotic therapy**

микроорганизм	Количество микроорганизмов в 1 грамме материала (до курса)	Количество микроорганизмов в 1 грамме материала (после курса)	Норма
Bifidobacterium spp.	1*10 <sup>7</sup>	1*10 <sup>9</sup>	10 <sup>9</sup> -10 <sup>10</sup>
Lactobacillus spp.	1*10 <sup>6</sup>	1*10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup>
Clostridium spp.	3*10 <sup>5</sup>	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>5</sup>
E. coli lac+	1,5*10 <sup>5</sup>	1*10 <sup>8</sup>	10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup>
E. coli lac-	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>4</sup>
E. coli hly+	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>4</sup>
S. epidermidis	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>5</sup>
S. aureus	<10 <sup>2</sup>	<10 <sup>2</sup>	<10 <sup>3</sup>
E. faecalis	2*10 <sup>5</sup>	1*10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup> -10 <sup>7</sup>
Candida spp.	3*10 <sup>4</sup>	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>4</sup>
Плесневые грибы	<10 <sup>2</sup>	<10 <sup>2</sup>	<10 <sup>1</sup>
Klebsiella spp.	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>4</sup>	<10 <sup>4</sup>
Др. УПЭБ1	3*10 <sup>5</sup>	<10 <sup>5</sup>	<10 <sup>4</sup>
pH	6,5	5,0	4,8-5,0

Примечание: 1 - Др. УПЭБ – другие условно-патогенные энтеробактерии.

С 08.04.2021 по 28.04.2021 пациент получал комбинированную пробиотическую терапию. На фоне лечения клинические проявления диспепсии купированы на 7-е сутки от старта терапии, при динамическом наблюдении за пациентом рецидив диспептического синдрома в течение 30-ти дней от окончания пробиотической терапии не отмечен. После выведения препарата из кишечника, 03.05.2021 выполнено повторное бактериологическое исследование кала, по результатам которого нормализовалась концентрация большинства представителей микробиоценоза кишечника.

В вышеописанном примере показана клиническая и микробиологическая эффективность использования комбинированной пробиотической терапии у больного туберкулезом с множествен-

ной лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с ВИЧ-инфекцией для купирования возникшего на фоне приема противотуберкулезной терапии СКД, не поддававшегося симптоматической терапии.

Таким образом, под влиянием комбинированной пробиотической терапии отмечены положительные сдвиги в составе облигатной микрофлоры кишечника, особенно в пуле Bifidobacterium spp. (p=0,040). Также, положительная динамика отмечалась в разнообразии представителей E. coli, а именно E. Coli lac- (p=0,028), hly+ (p=0,001). Необходимо отметить значимую микробиологическую динамику среди грамположительной микрофлоры. Так, положительные сдвиги отмечали среди представителей Streptococcus spp. (p=0,0001), Enterococcus

spp. ( $p=0,033$ ). Отдельного внимания заслуживают показатели наличия грибов рода *Candida*, которые в процессе пробиотикотерапии уменьшились как количественно ( $p=0,029$ ), так и качественно, в плане видового разнообразия. В целом, снизилось количество регистрируемых микрoэкологических нарушений III степени (с 50% до 20%), при росте количества нарушений I степени (с 10% до 40%).

В представленном клиническом наблюдении показана как микробиологическая, так и клиническая эффективность использования комбинированной пробиотической терапии у пациента с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ и МЛУ возбудителя туберкулеза в ситуации развившегося СКД на фоне приема ПТП, неподдающегося симптоматической терапии.

**Выводы:** На фоне комбинированной пробиотической терапии у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя отмечено снижение выраженности дисбиотических изменений кишечного биотопа с преобладанием I степени микрoэкологических нарушений.

При применении комбинированного пробиотика у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя не отмечено восстановление количественного состава представителей облигатной микробиоты кишечника.

При приеме курса комбинированной пробиотической терапии снижалась концентрация грамположительных стрептококков ( $p=0,0001$ ), энтерококков ( $p=0,033$ ) и представителей группы кишечной палочки с разной активностью – lac- ( $p=0,028$ ), hly+ ( $p=0,001$ ).

В процессе пробиотической терапии отмечено как снижение количества грибов рода *Candida* ( $p=0,029$ ), так и уменьшение их видового разнообразия.

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

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

## Литература/ References

1. Щегерцов Д.Ю., Филинук О.В., Буйнова Л.Н., и др. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – №. 3. – С. 35-43. [Shchegercov DYU, Filinyuk OV, Bujnova LN, et al. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii pri lechenii bol'nyh tuberkulezom s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудitelya [Adverse reactions in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2018; 96 (3): 35-43. (In Russ.)].
2. Линева З.Е., Гуляева Н.А., Романова Н.А. и др. Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 12. – С. 88-93. [Lineva ZE, Gulyaeva NA, Romanova MV, et al. Kliniko-bakteriologicheskie proyavleniya disbakterioza kishechnika u bol'nyh tuberkulezom legkih, oslozhnennym soputstvuyushchej patologiej so storony zheludochno-kishechnogo trakta [Clinical and bacteriological manifestations of intestinal dysbiosis in patients with pulmonary tuberculosis complicated by concomitant pathology from the gastrointestinal tract]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij [International Journal of Applied and Basic Research]. 2013; 12: 88-93. (In Russ.)].
3. Пузанов В.А., Комиссарова О.Г., Никоненко Б.В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – №. 5. – С. 37-43. [Puzanov VA, Komissarova OG, Nikonenko BV. Bakterial'naya mikrobiota nizhnih otdelov kishechnika i bronhov u bol'nyh tuberkulezom [Bacterial microbiota of the lower intestines and bronchi in patients with tuberculosis]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2020; 98 (5): 37-43. (In Russ.)].
4. Комиссарова О.Г., Шорохова В.А., Абдуллаев Р.Ю., и др. Состояние кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких // Врач. – 2021. – Т. 32, №4. – С. 71-76. [Komissarova OG, Shorohova VA, Abdullaev RYu, et al. Sostoyanie kishechnoj mikrobioty u pacientov s vpervye vyyavlennym tuberkulezom legkih [The state of the intestinal microbiota in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis]. Vrach [Doctor]. 2021; 32 (4): 71-76. (In Russ.)].
5. Адамова В.Д.; рук. работы Н.А. Гуляева. Изменения микрофлоры кишечника и верхних дыхательных путей у детей с латентной туберкулезной инфекцией // Студент года: материалы международной учебно-исследовательской конференции (Петрозаводск, 19 мая 2021 г.), ред.: Л. М. Героева. – Петрозаводск, 2021. – С. 89-94. [Adamova VD. Izmeneniya mikroflory kishechnika i verhnih dyhatel'nyh putej u detej s latentnoj tuberkuleznoj infekciej [Changes in the intestinal and upper respiratory tract microflora in children with latent tuberculosis infection]. Student goda: materialy mezhdunarodnoj ubebno-issledovatel'skoj konferencii [Student of the Year: Proceedings of the International Research Conference]. 2021; 89-94. (In Russ.)].
6. Jung SW, Jeon SW, Do BH, et al. Clinical aspects of rifampicin-associated pseudomembranous colitis. J Clin Gastroenterol. 2007; 41: 38-40.
7. Park JY, Kim JS, Jeung SJ, et al. A case of pseudomembranous colitis associated with rifampin. Korean J Intern Med. 2004; 19: 261-265.
8. Пьянзова, Т.В., Конончук О.Н., Примкулова М.В. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 8. – С. 57-58. [P'yanzova TV, Kononchuk ON, Primkulova MV. Tuberkulez s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vozбудitelya u pacientov s sochetaniem tuberkuleza i VICH-infekcii [Multidrug-resistant tuberculosis in patients with a combination of tuberculosis and HIV infection]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2014; 91 (8): 57-58. (In Russ.)].

- kulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2014; 91 (8): 57-58. (In Russ.).
9. *Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M.* Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimen and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Med.* 2012; 9 (8): 1-16.
  10. *Batyrshina Y.* Development of resistance of *M. tuberculosis* to second-line antituberculosis drugs during multi-drug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17, 12 (suppl 2): 560-566.
  11. Федеральный закон от 30.12.2020г. №492-ФЗ «О биологической безопасности в РФ». Статья 8.5. [Federalnyj zakon ot 30.12.2020g. №492-FZ «O biologicheskoy bezopasnosti v RF». Statya 8.5 [Federal Law of December 30, 2020 №492-FZ «About biological safety». (In Russ.)].
  12. *Соловьева И.В., Белова И.В., Точилина А.Г., и др.* Изменение микробиоценоза кишечника у больных туберкулезом легких, страдающих множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Сборник статей профилактической медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения. / ред.: М. А. Позднякова. – Нижний Новгород, 2019. – С. 70-74. [*Solov'eva IV, Belova IV, Tochilina AG, et al.* Izmenenie mikrobiocenoza kishchnika u bol'nyh tuberkulezom legkih, stradayushchih mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu k protivotuberkuleznym preparatam [Changes in intestinal microbiocenosis in pulmonary tuberculosis patients suffering from multidrug resistance to anti-tuberculosis drugs]. *Sbornik statej profilakticheskaya medicina kak nauchno-prakticheskaya osnova sohraneniya i ukrepleniya zdorov'ya naseleniya* [Collection of articles preventive medicine as a scientific and practical basis for maintaining and strengthening the health of the population]. 2019; 70-74. (In Russ.)].
  13. *Shen ZH, Zhu Ch, et al.* Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2018; 1 (24): 5–14.
  14. *Stiksrud S, Nowak P, et al.* Reduced levels of D-dimer and changes in gut microbiota composition after probiotic intervention in HIV-infected individuals on stable ART. *J Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2015; 4 (70): 329-337.
  15. *Плотникова Е. Ю., Захарова Ю.В.* Место пробиотиков в современной клинической практике. // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – № 1. – С. 95-99. [*Plotnikova EYu, Zaharova YuV.* Mesto probiotikov v sovremennoj klinicheskoy praktike [The place of probiotics in modern clinical practice]. *Pediatrics; Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* [Pediatrics; Consilium Medicum Magazine Supplement]. 2018; 1: 95-99. (In Russ.)]
  16. *Леванова Л.А.* Микроэкология кишечника жителей Западной Сибири, коррекция дисбиотических состояний: дисс. ... д-ра мед. наук: 03.00.07 // [Место защиты: Государственное учреждение «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии». - Москва, 2003.- 289 с. [*Levanova LA.* Mikroekologiya kishchnika zhiteley Zapadnoy Sibiri, korrektsiya disbioticheskikh sostoyaniy: dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk: 03.00.07 [Microecology of the intestines of the inhabitants of Western Siberia, correction of dysbiotic conditions: dissertation Doctor of Medical Sciences: 03.00.07]. Moskva: Gosudarstvennoye uchrezhdeniye «Moskovskiy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii i mikrobiologii» [Moscow: State Institution «Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology»]. 2003; 289 p. (In Russ.)]
  17. Приказ об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»: приказ МЗ РФ № 231 от 9 июня 2003 г. [Приказ об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»: приказ МЗ РФ № 231 от 9 июня 2003 г. [Order on approval of the industry standard «Protocol of management of patients. Intestinal dysbiosis»: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 231 of June 9, 2003 (In Russ.)].

## ИНГИБИРОВАНИЕ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО ТРАНСПОРТНОГО БЕЛКА 2: КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**ГАЛЯУТДИНОВ ГЕНШАТ САЛЯХУТДИНОВИЧ** ORCID ID: 0000-0001-7403-0200; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, тел. +7 (843) 236-04-11, e-mail: galgen077@mail.ru

**ЖИДЯЕВСКИЙ АЛЕКСАНДР ГЕННАДЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4245-5201; ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, тел. +7 (843) 236-05-63, e-mail: zhidyayevskij@mail.ru

**НЕСТЕРИНА МАРИЯ КИРИЛЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6901-5903; студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, тел. +7 (906) 130-33-66, e-mail: mari.nesterina@mail.ru

**МИННЕГАЛИМОВА КАРИНА РУСТЕМОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-4163-8348; студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49, тел. +7 (927) 447-44-73, e-mail: minnegalimova.karina@yandex.ru

**Реферат. Введение.** В данной статье рассмотрена информация об ингибиторах натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. **Цель исследования** – обзор актуальной информации о положительном действии препаратов из числа ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на сердечно-сосудистую систему пациентов с хронической сердечной недостаточностью. **Материал и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных изучению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. **Результаты и их обсуждение.** В 2015 году впервые появилось упоминание о положительном действии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на сердечно-сосудистую систему пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Было отмечено снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда, остро нарушения мозгового кровообращения, а также уменьшение частоты госпитализаций по поводу обострения хронической сердечной недостаточности. В 2020 году были получены сведения об изолированном эффекте данной группы на хроническую сердечную недостаточность независимо от наличия сахарного диабета 2 типа. При исследовании препаратов было обнаружено, что их кардиопротективное действие обусловлено снижением артериального давления путем увеличения осмотического диуреза, частичного подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие увеличения концентрации натрия в области плотного пятна дистального извитого канальца, повышения доставки кислорода к сердечной мышце с помощью стимуляции эритропоэза. **Выводы.** Существует целесообразность применения препаратов, входящих в группу ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, в клинической практике с целью терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия у них сахарного диабета 2 типа.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

**Для ссылки:** Ингибирование натрий-глюкозного транспортного белка 2: клинические и фармакологические эффекты при хронической сердечной недостаточности / Г.С. Галяутдинов, А.Г. Жидяевский, М.К. Нестерина, К.Р. Миннегалимова // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.89—94.  
DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).89-94

## INHIBITION OF SODIUM GLUCOSE TRANSPORT PROTEIN 2: CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS IN CHRONIC HEART FAILURE

**GALYAUTDINOV GENSHAT S.**, ORCID ID: 0000-0001-7403-0200; D. Med. Sci., professor of the Department of Advanced Internal Medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7 (843) 236-04-11, e-mail: galgen077@mail.ru

**ZHIDYAEVSKIY ALEXANDER G.**, ORCID ID: 0000-0002-4245-5201; assistant professor of the Department of Psychiatry and Medical psychology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7 (843) 236-05-63, e-mail: zhidyayevskij@mail.ru

**NESTERINA MARIA K.**, 5th year student of the Faculty of General medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7 (906) 130-33-66, e-mail: mari.nesterina@mail.ru

**MINNEGALIMOVA KARINA R.**, 5th year student of the Faculty of General medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7 (927) 447-44-73, e-mail: minnegalimova.karina@yandex.ru

**Abstract. Introduction.** This article provides information of sodium-glucose co-transporter-2. **Aim.** The aim of the study was to review the current information on the positive effect of drugs from the sodium-glucose co-transporter-2 on the cardiovascular system of patients with chronic heart failure. **Material and methods.** A review of current published studies of sodium-glucose co-transporter-2 is provided. **Results and discussion.** In 2015, for the first time, there was

a mention of the positive effect of sodium-glucose co-transporter-2 on the cardiovascular system of patients with type 2 diabetes mellitus. There was a decrease in the risk of death from cardiovascular diseases, non-fatal myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, as well as a decrease in the frequency of hospitalizations for exacerbation of chronic heart failure. In 2020, information was obtained on the isolated effect of this group on chronic heart failure, regardless of the presence of type 2 diabetes. When studying the drugs, it was found that their cardioprotective effect is due to a decrease in blood pressure by increasing osmotic diuresis, partial suppression of the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system due to an increase in sodium concentration in the area of the dense spot of the distal convoluted tubule, increased oxygen delivery to the heart muscle by stimulating erythropoiesis. **Conclusion.** It is reasonable to use drugs that belong to the group of inhibitors of sodium-glucose co-transporter-2 in clinical practice for the treatment of patients with chronic heart failure, regardless of whether they have type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** chronic heart failure, diabetes mellitus, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors.

**For reference.** Galyautdinov GS, Zhidyayevskij AG, Nesterina MK, Minnegalimova KR. Inhibition of sodium glucose transport protein 2: clinical and pharmacological effects in chronic heart failure. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 89—94. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).89-94

Изучение группы ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров началось с открытия французскими учеными в 1835 году «флоризина» (моноглюкозиддигидрохалконафлоретина), выделенного из коры корней деревьев семейства розовые (лат. Rosáceae), род яблоня (лат. Mālus). В 1886 году немецкий врач Van Möhring отметил, что прием пациентами флоризина придает моче сладковатый запах, что может косвенно свидетельствовать о глюкозурии [1, 2]. Научный интерес к флоризину возобновился в середине XX века. Так, в августе 1960 года Robert K. Crane открыл натрий-глюкозные транспортеры (SGLT-1 — Sodium dependent Glucose Transporter-1 и SGLT-2 — Sodium dependent Glucose Transporter-2), что послужило отправной точкой для более детального изучения функций препарата [2, 3]. В последующем было установлено, что флоризин имеет сродство и ингибирует как SGLT-2, так и SGLT-1. Применение данного вещества в проведенном исследовании продемонстрировало рост глюкозурии и нормализацию уровня глюкозы в крови [1]. Данное наблюдение позволило предположить, что вызванная фармакологически глюкозурия может улучшить состояние пациентов с сахарным диабетом [4,5].

Возможность широкого применения флоризина и его производных из группы О-гликозидов (например, серглифозин) ограничивалась их низкой селективностью и побочными эффектами в виде функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, в отличие от С-гликозидов, эффект которых оказался приемлем для терапии больных с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) [6]. В статье подробно обсуждается возможность применения в терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2).

Действующее вещество было разработано в результате коллаборации двух фармацевтических компаний — «BoehringerIngelheim» (Германия) и «EliLillyandCompany» (США), после чего в мае 2013 года подано обращение в Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) и управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) на регистрацию вещества и разрешение крупномасштабного производства. В мае 2014 года заявка была одобрена ЕМА и далее в августе этого же года FDA [7,8].

Препараты из класса иНГЛТ2, применяемые при сахарном диабете 2 типа, являются обратимыми, высокоактивными, селективными и конкурентными

ингибиторами натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) [9]. Данный котранспортер локализуется в проксимальном сегменте почечного канальца совместно с SGLT1 и выполняет основную роль в реабсорбции глюкозы почками (90%). Селективность вещества к переносчику SGLT2 в 5000 раз выше, чем к SGLT1, в связи с чем он оказывает существенный гипогликемический эффект. Это происходит за счет ингибирования обратного всасывания глюкозы в кровь и, соответственно, увеличению ее экскреции почками. Уровень глюкозурии прямо пропорционально зависит от скорости клубочковой фильтрации и концентрации глюкозы в крови [10]. Также немаловажно, что выведение избыточного количества глюкозы из организма в количестве 60–80 г/сут сопряжено с потерей 240–320 ккал, что создает отрицательный энергетический баланс и влечет за собой снижение избыточной массы тела [11,12].

В течение трех лет проводилось долгосрочное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование «EMPA-REG OUTCOME». В нем приняли участие 7020 пациентов из 42 стран с диагностированным СД 2 типа в сочетании с высоким сердечно-сосудистым риском. Целью данного масштабного исследования являлась оценка эффективности рассматриваемого иНГЛТ2 в составе лекарственного средства, применяемого в дозировке 10 или 25 мг один раз в день, в сравнении с плацебо. Параллельно пациенты продолжали стандартную терапию препаратами выбора при лечении СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Результаты исследования были озвучены 18 сентября 2015 года на 51-м ежегодном конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета в Стокгольме. В ходе исследования было установлено, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нефатального инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения снизился на 14%. Также наблюдалось уменьшение частоты госпитализаций по поводу обострения ХСН на 35%, снижение сердечно-сосудистой смертности на 38%, общей смертности на 32% [14].

В ноябре 2015 года итоги исследования EMPA-REG OUTCOME были представлены в журнале The New England Journal of Medicine [15]. Специалисты сделали вывод о доказанной эффективности для групп пациентов с СД и ССЗ, и было принято решение о включении препарата из числа иНГЛТ2 в соответствующие

клинические рекомендации. Так, в январе 2016 года Американская ассоциация клинических эндокринологов отметила положительное влияние иНГлТ2 на сердечно-сосудистую систему и почки [16]. В марте того же года они были рекомендованы «Diabetes Canada» для применения пациентам, имеющим в анамнезе СД в сочетании с ССЗ [17]. В скором времени «European Society of Cardiology» включило препарат из числа иНГлТ2 в свои рекомендации, отметив его пользу для больных с СД 2 типа [18]. В январе 2017 подобное упоминание появилось и в обновленных рекомендациях «American Diabetes Association» [19].

Отечественное профессиональное сообщество приняло во внимание результаты исследований об использовании препаратов из числа иНГлТ2 и основанное на этом расширение возможности их применения в практике. Это отразилось в обновленных в 2016 году клинических рекомендациях по ХСН Российского кардиологического общества, где сообщалось, что препараты класса иНГлТ2 снижают уровень глюкозы, обладают натрий- и диуретическими свойствами, снижают уровень артериального давления (дополнительно к ингибиторам АПФ, антагонистам рецепторов ангиотензина II), уменьшают массу тела и предотвращают риск развития ХСН, в том числе и у пациентов с СД и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, включая саму ХСН, при минимуме побочных реакций и отсутствии гипогликемии (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [20]. В обновленной инструкции к препаратам из группы иНГлТ2, появились рекомендации по его приему для пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском в комбинации со стандартной терапией ССЗ [21].

В марте 2017 года были подведены итоги крупномасштабного международного ретроспективного наблюдательного сравнительного когортного исследования открытого типа CVD-REAL, в ходе которого производилась оценка использования иНГлТ2 в реальной клинической практике в 6 странах [22]. В проекте принимало участие около 1,4 млн пациентов с СД 2 типа и сопутствующими ССЗ. Были еще раз подтверждены результаты исследования EMPAREG OUTCOME, и сделано важное заключение о том, что препараты данной группы предпочтительнее среди других гипогликемических средств для пациентов с СД 2 типа с целью снижения сердечно-сосудистого риска [23].

На основании благоприятного эффекта иНГлТ2 на состояние сердечно-сосудистой системы коморбидных пациентов появилось предположение об его изолированном эффекте на ХСН, независимо от наличия СД 2 типа. Предположение подкреплялась еще тем, что положительное влияние препарата из числа иНГлТ2 на ХСН не могло быть объяснено его антигликемическим действием [24].

Ответ на вопрос о влиянии иНГлТ2 при его использовании для терапии пациентов с ХСН был получен по итогам нового масштабного плацебо-контролируемого исследования EMPEROR-Reduced и озвучен на ежегодном Конгрессе «European Society of Cardiology» 29 августа 2020 г. [25]. Для участия в исследовании были отобраны 3730 пациентов с ХСН

II-IV функционального класса (ФК) по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) и с низкой фракцией выброса левого желудочка <40% (ХСНнФВ), не имеющих в анамнезе сахарный диабет. В течение 16 месяцев им проводилась терапия препаратом из класса иНГлТ2 (10 мг один раз в день) в сочетании со стандартной терапией ХСН [26]. Частота первичной конечной точки, включающей в себя смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализацию по поводу обострения ХСН, составила 19,7% в группе иНГлТ2 и 24,5% в группе плацебо. Важно отметить, что преимущество препарата из числа иНГлТ2 было установлено уже в течение 12 дней после начала терапии и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. В дополнение к этому, у группы пациентов при терапии данным препаратом вероятность улучшения функционального класса NYHA была на 20-40% выше по сравнению с приемом плацебо. Также было отмечено снижение в потребности приема диуретиков и снижение прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [27].

3 сентября 2020 года в России состоялось совещание экспертов в области сердечной недостаточности по результатам исследования EMPEROR-Reduced, где были рассмотрены итоги исследования и перспективы широкого применения иНГлТ2 в терапии ХСН. Специалисты приняли решение о целесообразности его включения в список стандартных препаратов для клинических рекомендаций по лечению ХСНнФВ. Решение основывалось на установленном многофакторном кардиопротективном действии вещества, возможности однократного применения в единой дозировке, отсутствии выраженных побочных эффектов, за исключением вероятности развития урогенитальных инфекций, замедления прогрессирования ХБП [28].

На сегодняшний день общедоступной стала информация о результатах двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования EMPEROR-Preserved, официальная презентация которого состоялась на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) 27 августа 2021 года [29]. Данное исследование включало 5988 пациентов с ХСН, из которых у 4005 была сохраненная фракция выброса левого желудочка >50% (ХСНсФВ), и основывалось на оценке безопасности и эффективности приема препарата из класса иНГлТ2 в стандартной дозе 10 мг в сравнении с плацебо. Первичной конечной точкой являлся промежуток времени от начала исследования до первого случая установленной сердечно-сосудистой смерти или признанной госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Продемонстрировано существенное снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и частоты госпитализаций по поводу обострения сердечной недостаточности (снижение частоты возникновения конечной точки). Профиль безопасности препарата соизмерим с данными EMPEROR-Reduced [30]. Уникальность исследования заключается в том, что ранее не было получено достоверных результатов с установленной эффективностью по данным клинических испытаний в отношении пациентов с ХСН

с сохраненной фракцией выброса [31]. Данная форма сердечной недостаточности оставалась наиболее сложной для лечения [32]. Объединение результатов исследований EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved позволяет сделать вывод о доказанной существенной эффективности и безопасности иНГлТ2 в терапии всего спектра пациентов с ХСН, независимо от фракции выброса [33].

В отношении кардиопротективного действия препарата из класса иНГлТ2 наиболее значимым является выведение натрия и воды совместно с глюкозой вследствие ингибирования котранспортера SGLT2. Повышение осмотического диуреза вызывает уменьшение объема циркулирующей крови и снижение преднагрузки на сердце. Снижается также постнагрузка на миокард за счет падения общего периферического сосудистого сопротивления. Эти механизмы обуславливают общее снижение артериального давления [34].

Важно отметить, что снижение реабсорбции натрия сопровождается повышением его концентрации в области плотного пятна дистального извитого канальца, которое реагирует на ионный состав мочи. В результате подавляется активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. С одной стороны, это вызывает вазодилатацию и оказывает дополнительное влияние на снижение давления. С другой стороны, ингибирование синтеза ренина ведет к расширению приносящей и сужению выносящей артериолы, что нормализует давление в клубочке нефрона, оказывая нефропротективный эффект [35].

Существенным является влияние иНГлТ2 непосредственно на миокард. Как известно, инсулин в физиологических дозах снижает уровень глюкозы в крови путем стимуляции ее захвата кардиомиоцитами, а также влияет на жировой обмен, подавляя липолиз и снижая концентрацию свободных жирных кислот в кровяном русле [36]. При СД 2 типа вследствие инсулинрезистентности нарушается утилизация глюкозы в качестве энергетического субстрата [37], происходит активация глюконеогенеза и АТФ начинает в большей степени синтезироваться за счет окисления свободных жирных кислот [38]. Это процесс не является «выгодным» для организма, так как на продукцию эквивалентного количества АТФ требуется на 8% больше кислорода [39]. иНГлТ2 стимулируют эритропоэз, увеличивая почечный кровоток. Повышение эритроцитов в крови увеличивает доставку кислорода к тканям, в частности, к миокарду. Таким образом, сердечная мышца начинает получать достаточное количество кислорода в качестве «топлива» для синтеза необходимой энергии при окислении жирных кислот в отсутствие глюкозы [40,41].

В проводимых на кроликах и крысах исследованиях было отмечено влияние иНГлТ2 на электролитный обмен в миокарде. Прямое ингибирование  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника кардиомиоцитов вызывало уменьшение концентрации ионов натрия и кальция в цитоплазме. Повышенное поступление кальция в митохондрии миокарда приводит к замедлению прогрессирования сердечной недостаточности, так как он играет важную роль в активации сердечных сокращений [42].

На данный момент остальные механизмы действия иНГлТ2, которые включают снижение активности симпатно-адреналовой системы, уменьшение миокардиальной ишемии, подавление синтеза профиброгенных и провоспалительных факторов в почках и сердце, препятствие оксидативному стрессу, моделирование стенки артерий и коррекцию альбуминурии, находятся в стадии изучения [43].

На основании имеющейся информации и результатах научных исследований можно сделать вывод, что препараты из числа иНГлТ2 целесообразно использовать в клинической практике для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия у них СД 2 типа, так как они обладают доказанным изолированным многофакторным кардиопротективным действием. Однако некоторые механизмы действия иНГлТ2, приводящие к улучшению состояния пациентов с ХСН, а также замедляющие прогрессирование ХБП, требуют дальнейшего изучения.

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

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

## Литература / References

1. *Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, et al.* Phlorizin: areview. *DiabetesMetab. Rev.* 2005; 21: 31–38. DOI: 10.1002/dmrr.532.
2. *Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б., и др.* Клинический анализ мочи: историческое значение для развития медицины // *Consilium Medicum.* – 2019. – № 1. – С.83–88. [Zakharova IN, Osmanov IM, Machneva EB, Mumladze EB, Gavelya NV, Brazhnikova OV, Lupan IN. Klinicheskiy analiz mochi: istoricheskoe znachenie dlya razvitiya meditsiny [Clinical analysis of urine: historical significance for the development of medicine]. *Consilium Medicum.* 2019; 1: 83–88. (In Russ.).]
3. *Crane RK, Miller D, Bihler I.* The restrictions on possible mechanisms of intestinal transport of sugars. *Czech Academy of Sciences, Prague.* 1961; 439-449.
4. *Gerich JE.* Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Diabetic Medicine.* 2010; 27 (2): 136–142. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x
5. *Ferrannini E.* Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010; 25 (7): 2041–2043. DOI:10.1093/ndt/gfq249
6. *Амосова М.В., Фадеев В.В.* Эмпаглифлозин – новое показание к применению – поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа // *Медицинский совет.* – 2017. – № 3. – С.38-43. [Amosova MV, Fadeev VV. Empagliflozin – novoe pokazanie k primeneniyu – povorotnyy moment v lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa [Empagliflozin - a new indication for use - a turning point in the treatment of type 2 diabetes]. *Meditsinskiy sovet [Medical advice].* 2017; 3: 38-43. (In Russ.).]

7. European Medicines Agency. Jardiance, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
8. MDedge Endocrinology. FDA approves empagliflozin for adults with type 2 diabetes. <https://www.mdedge.com/endocrinology/article/86161/diabetes/fda-approves-empagliflozin-adults-type-2-diabetes>
9. Drugs.com. Empagliflozin Monograph for Professionals. <https://www.drugs.com/monograph/empagliflozin.html>
10. *Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al.* Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14 (1): 650-57. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x
11. *Bailey CJ.* The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMJ.* 2011; 13: 342. DOI: 10.1136/bmj.d1996
12. Aronne LJ, Segal RK. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res.* 2002; 10: 14-21. DOI: 10.1038/oby.2002.184
13. *Салухов В.В.* Результаты и значение исследований EMPA-REGOUTCOME и LEADER для современной диабетологии: в поисках идеальной комбинации // Медицинский совет. – 2019. – Т. 4. – P.44-51. [Salukhov VV. Rezul'taty i znachenie issledovaniy EMPA-REGOUTCOME i LEADER dlya sovremennoy diabetologii: v poiskakh ideal'noy kombinatsii [Results and implications of the EMPA-REGOUTCOME and LEADER studies for modern diabetology: in search of the perfect combination]. *Meditsinskiy sovet* [Medical advice]. 2019; 4: 44-51. (In Russ.).]
14. *Мосикян А.А., Чжао В., Галанкин Т.Л., и др.* Анализ исследований EMPA-REGOUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26 (2). – P.77-82. [Mosikyan AA, Chzhao V, Galankin TL, Kolbin AS. Analiz issledovaniy EMPA-REGOUTCOME, LEADER i SUSTAIN-6: vozmozhnye mekhanizmy snizheniya serdechno-sosudistogo riska pod deystviem novykh sakharosnizhayushchikh sredstv [Analysis of studies EMPA-REGOUTCOME, LEADER and SUSTAIN-6: possible mechanisms of cardiovascular risk reduction under the influence of new glucose-lowering drugs]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical pharmacology and therapy]. 2017; 26 (2): 77-82. (In Russ.).]
15. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
16. *Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, et al.* American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract.* 2016; 22 (1): 84-113. DOI: 10.4158/EP151124.CS
17. Canadian Diabetes Association. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2016; 40: 193-195. DOI: 10.1016/j.jcid.2016.02.006
18. *Ponikowski P, Voors AV, Anker SD, et al.* 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). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37 (27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
19. *Handelsman Y, DeFronzo RA, Grunberger G.* American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016; 22 (6): 753-762. DOI: 10.4158/EP161292.PS
20. *Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др.* Хроническая сердечная недостаточность // Ж. Сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18 (1). – P.3-40. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeva AA, Gendlin GE, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Drapkina OM, Duplyakov DV, Kobalava ZhD, Koziolova NA, Lopatin YuM, Mareev YuV, Moiseev VS, Nedoshivin AO, Perepech NB, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shlyakhto EV. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' [Chronic heart failure]. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'* [Magazine heart failure]. 2017; 18 (1): 3-40. (In Russ.).]
21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение ЛП-002735 от 2015 / Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств, 2020. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Dzhardins; Registratsionnoe udostoverenie LP-002735 ot 2015 [Instructions for the medical use of the drug Jardins; Registration certificate LP-002735 dated 2015.]. *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii RLS. Entsiklopediya lekarstv* [Register of medicines of Russia RLS. Encyclopedia of drugs], 2020. (In Russ.).] [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_76701.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_76701.htm)
22. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю.* [и др.] Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2019. – № 22. – P.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov Ayu, et al. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharным diabetom [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. *Sakharный diabet* [Diabetes]. 2019; 22: 1-144. (In Russ.).]
23. American College of cardiology. CVD-REAL study: lower rates of hospitalization for HF in new users of SGLT-2 inhibitors, 2017. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/03/13/17/58/sun-2pm-cvd-real-study-lower-rates-of-hospitalization-for-hf-in-new-users-of-sgl-2-inhibitors-vs-other-glucose-lowering-drugs-acc-2017>
24. *Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al.* Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2015; 313: 603. DOI: 10.1001/jama.2014.18574
25. *Packer M, Anker SD, Butler J, et al.* Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383 (15): 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
26. *Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al.* EMPEROR-Pre-served Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients

- with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *European Journal of Heart Failure*. 2019; 21 (10): 1279-1287. DOI: 10.1002/ejhf.1596
27. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021; 143(4): 326-336. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
  28. Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Тарловская Е.И., и др. Резолюция онлайн совещания экспертов Российской Федерации по результатам исследования EMPEROR-REDUCED. Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (11). – P.126-130. [Arutyunov GP, Arutyunov AG, Tarlovskaya EI, Ametov AS, Vinogradova NG, Garganeeva AA, Glezer MG, Zhironov IV, Il'in MV, Koziolova NA, Konradi AO, Lebedeva AYU, Lopatin Yu M, Nedogoda SV, Salukhov VV, Sitnikova MYu, Tereshchenko SN, Tolstov SN, Khalimov YuSh, Khasanov NR, Chesnikova AI, Giga V, Paker M. Rezolyutsiya onlayn soveshchaniya ekspertov Rossiyskoy Federatsii po rezul'tatam issledovaniya EMPEROR-REDUCED. Empagliflozin i serdechnaya nedostatochnost' [Resolution of the online meeting of experts of the Russian Federation on the results of the EMPEROR-REDUCED study. Empagliflozin and heart failure]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian journal of cardiology]. 2020; 25 (11): 126-130. (In Russ.)].
  29. Boehringer Ingelheim. Breakthrough results for empagliflozin confirm EMPEROR-Preserved as first and only successful trial for heart failure with preserved ejection fraction. <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/emperor-preserved-heart-failure-toplineresults>
  30. ClinicalTrials.gov. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951>
  31. Shan SJ, Borlaug AB, Kitzman DW, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2020; 141: 1001–1026. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886
  32. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014; 2 (2): 97–112. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.006
  33. Батюшин М.М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпаглифлозина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26 (S1). – С. 62-67. [Batyushin M.M. Primenenie ingibitorov natrij-glyukoznogo kotransportera 2 tipa pri hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti i hronicheskoy bolezni pochek. Rol' empagliflozina // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. – 2021. – T.26 (S1). – С. 62-67. (In Russ.)].
  34. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms. *Diabetologia*. 2016; 59 (7): 1333-1339. DOI: 10.1007/s00125-016-3956-x
  35. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1diabetes mellitus. *Circulation*. 2014; 129: 587–597. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
  36. Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R, et al. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol*. 1993; 264: 308–315. DOI:10.1152/ajpendo.1993.264.2.E308
  37. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2016; 65 (5): 1190-1195. DOI: 10.2337/db15-1356
  38. Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989; 32: 217–238. DOI: 10.1016/0033-0620(89)90027-3
  39. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010; 90: 207–258. DOI: 10.1152/physrev.00015.2009
  40. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: «A Thrifty Substrate» Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39 (7): 1108- 1114. DOI: 10.2337/dc16-0330
  41. Neubauer S. The failing heartdan engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1140–1151. DOI: 10.1056/NEJMr063052
  42. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017; 60 (3): 568-573. DOI: 10.1007/s00125-016-4134-x
  43. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12: 90–100. DOI: 10.1177/1479164114559852

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

**КАМАСHEVA ГУЛЬНАРА РАШИТОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6811-4966; SCOPUS Author ID: 57212348954, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: kamasheva73@rambler.ru

**СИНЕГЛАЗОВА АЛЬБИНА ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7951-0040; SCOPUS Author ID: 55001894700; докт. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: sineglazovaav@mail.ru

**АРХИПОВ ЕВГЕНИЙ ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-0654-1046; SCOPUS Author ID: 56997299700, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: jekaland@mail.ru

**Реферат. Цель исследования.** На основании анализа медицинской литературы описать ключевые особенности возрастных органических и функциональных изменений, потенциально влияющих на течение и терапию заболеваний органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста. **Материал и методы.** Осуществлен обзор публикаций в научной и методической литературе, посвященных проблемам физиологического и патологического старения, эпидемиологии соматической патологии и особенностям ее клинических проявлений и исходов в возрастном аспекте, в том числе, с позиций взаимосвязи с течением заболеваний органов дыхания неинфекционного и инфекционного генеза у лиц пожилого и старческого возраста. **Результаты и их обсуждение.** В статье приведены актуальные данные о заболеваемости и смертности от респираторной патологии в пожилом и старческом возрасте. Приведено описание механизмов старения органов и систем, изменений регуляции их функций, включая изменения иммунореактивности с позиций влияния на возникновение и течение заболеваний органов дыхания. **Выводы.** При ведении пациентов пожилого и старческого возраста необходимо учитывать возрастные особенности стареющего организма, имеющуюся коморбидную патологию и ее терапию, дифференцированно подходить к оценке клиники с учетом непосредственных признаков возраст-ассоциированных симптомов и проявлений «фармакологического каскада».

**Ключевые слова:** старение, пожилой и старческий возраст, возрастные морфофункциональные изменения, заболевания органов дыхания, иммунная система.

**Для ссылки:** Камашева, Г.Р. Морфофункциональные аспекты старения, определяющие течение заболеваний органов дыхания в пожилом и старческом возрасте / Г.Р. Камашева, А.В. Синеглазова, Е.В. Архипов // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.95—102. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).95-102

## MORPHOFUNCTIONAL ASPECTS OF AGING THAT DETERMINE THE COURSE OF RESPIRATORY DISEASES IN OLD AND SENILE AGE

**KAMASHEVA GULNARA R.**, ORCID ID: 0000-0002-6811-4966; SCOPUS Author ID: 57212348954; C. Med. Sci., associate professor of the Department of general practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: kamasheva73@rambler.ru

**SINEGLAZOVA ALBINA V.**, ORCID ID: 0000-0002-7951-0040; SCOPUS Author ID: 55001894700 D. Med. Sci., associate professor, the Head of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: sineglazovaav@mail.ru

**ARKHIPOV EVGENII V.**, ORCID ID: 0000-0003-0654-1046; SCOPUS Author ID: 56997299700, C. Med. Sci., associate professor of the Department of general practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: jekaland@mail.ru

**Abstract. Aim.** Based on an analysis of the medical literature, describe the key features of age-related organic and functional changes that potentially affect the course and therapy of respiratory diseases in elderly and senile people. **Material and methods.** A review of publications in the scientific and methodological literature on the problems of physiological and pathological aging, the epidemiology of somatic pathology and the peculiarities of its clinical manifestations and outcomes in the age aspect, including the relationship with the course of non-infectious and infectious respiratory diseases in elderly and senile people, is carried out. **Results and discussion.** The article provides relevant data on morbidity and mortality from respiratory pathology in old and senile age. A description is given of the mechanisms of aging of organs and systems, changes in the regulation of their functions, including changes in immunoreactivity from the standpoint of influence on the occurrence and course of respiratory diseases. **Conclusion.** When managing elderly and senile patients, it is necessary to take into account the age-related characteristics of the aging organism, the existing comorbid pathology and its therapy, take a differentiated approach to the assessment of the clinic, taking into account the direct signs of age-associated symptoms and manifestations of the «pharmacological cascade».

**Key words:** aging, elderly and senile age, age-related morphological and functional changes, respiratory diseases, immune system.

**For reference:** Kamasheva GR, Sineglazova AV, Arkhipov EV. Morphofunctional aspects of aging that determine the course of respiratory diseases in old and senile age. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 95—102. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).95-102

**В** последние десятилетия во всем мире отмечается изменение возрастной структуры населения с увеличением числа лиц пожилого и старческого возраста. Доклад Организации Объединенных Наций (ООН), посвященный анализу изменений возрастной структуры населения в 1950-2050 гг., свидетельствует о том, что в XXI веке старение населения практически во всех странах продолжится, и к 2050 г. доля людей 60 лет и старше лет составит до одной трети населения планеты [1]. Аналогичный демографический сдвиг наблюдается и в Российской Федерации. Так, с 2001 по 2020 гг. доля лиц пожилого и старческого возраста в общей структуре населения увеличилась с 18,5% до 22,4% [2]. Очевидно, что столь значительные темпы старения населения будут иметь огромные социальные последствия и поставят новые задачи перед здравоохранением.

Уже на сегодняшний день люди данной возрастной группы составляют 25–50 % от всех обращений за врачебной помощью, 25–30% от госпитализированных больных и приблизительно 80 % от пациентов, получающих медицинскую помощь на дому. Анализ обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения показывает, что в целом по всем классам болезней и отдельным заболеваниям согласно МКБ X пересмотра, наиболее высокая обращаемость отмечена в группах 70 лет и старше – 2082,9 и 60-69 лет – 1706,0 на 1000, а наименьшая – в группах 30-39 лет – 795,0 и 18-29 лет – 834,0 на 1000 населения данных возрастных групп, соответственно [3].

В структуре заболеваемости лиц 60 и старше лет особое место занимают болезни органов дыхания. Так, в данной возрастной группе ХОБЛ, хронический бронхит, пневмония встречается значительно чаще, чем у лиц молодого и зрелого возраста.

По данным международного исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) распространенность ХОБЛ в мире среди лиц старше 40 лет составляет около 10%, при наибольшей встречаемости данной патологии у населения в возрасте 60 лет и старше [4]. В структуре первичной медицинской помощи в Великобритании годовая частота консультаций по поводу ХОБЛ на 10 000 населения составляет от 417 в возрасте 45–64 лет до 886 в возрасте 65–75 лет, и 1032 в возрасте 75–84 лет (эти цифры в 2–4 раза превышают соответствующие показатели для стенокардии).

Распространенность ХОБЛ в РФ достигает высоких цифр, согласно отечественным эпидемиологическим исследованиям среди взрослого населения около 7% страдают ХОБЛ. [5]. Ожидаемый дальнейший рост заболеваемости ХОБЛ обусловлен увеличением длительности воздействия факторов риска развития данной патологии на жителей планеты в условиях прогрессирующего старения населения [4]. По данным Национального института здоровья США, показатель смертности от ХОБЛ в старших возрастных группах населения занимает четвертое место среди основных причин смерти [6].

Пневмония у лиц пожилого и старческого возраста нередко присоединяется к целому ряду патологических процессов, которые способствуют

ухудшению кровообращения, застойным явлениям в легких, снижению сопротивляемости организма. В возрастной группе 60 лет и старше заболеваемость пневмонией составляет от 20 до 44 случаев на 1000 населения в год, летальность регистрируется в пределах 10-33%, а при пневмониях, осложненных бактериемией, летальность достигает 50%. Частота пневмоний увеличивается по мере старения человека: пациенты в возрасте от 40 до 59 лет составляют 38,4-55,7% заболевших, старше 60 лет – от 31 до 60% [7].

Известно, что у пациентов молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний летальность в среднем составляет 1–3%, а у больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями летальность достигает 15–58% [8].

Показатели заболеваемости бронхиальной астмой и обращаемость за медицинской помощью с 20 до 79 лет неуклонно возрастают, так лица 60 лет и старше составляют до 44% больных бронхиальной астмой [3].

Около 80% лиц старшего поколения имеют множественную хроническую патологию и в среднем у одного пациента старше 60 лет обнаруживается до четырех-пяти различных хронических заболеваний [9], что в свою очередь нередко приводит к полипрагмазии. Недостаточность или извращение эффекта назначенного препарата, обусловленное особенностями метаболических процессов в пожилом организме, часто являются причиной ошибочной коррекции лечения в сторону увеличения количества и дозы медикаментов или их замены на более сильные. Результатами полипрагмазии являются снижение или отсутствие эффекта лечения, частые госпитализации, нежелательные побочные реакции, а также большие денежные затраты как для пациента, так и для системы здравоохранения в целом [10,11]. В связи с чем остро стоят вопросы депрескрайбинга лекарственных препаратов у лиц пожилого и старческого возраста [12].

Большое внимание на современном этапе уделено также вопросу течения острых респираторных вирусных инфекций у пациентов пожилого и старческого возраста, так как именно эта группа подвержена наибольшей летальности [13,14].

Широкое распространение болезней органов дыхания в пожилом и старческом возрасте и существенное изменение их течения обуславливают необходимость знания практическими врачами особенностей возрастных изменений органов дыхания и других органов и систем у лиц пожилого и старческого возраста, в том числе в ассоциации с инфекционными заболеваниями дыхательной системы.

Для заболеваний органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста характерны:

- латентное начало, без ярких клинических проявлений;
- олигосимптомность, монотонность;
- раннее развитие функциональной недостаточности дыхательной системы в результате истощения физиологических механизмов защиты;
- наличие коморбидной патологии, что в некоторых случаях может привести к ускользанию от

внимания врачей серьезных симптомов патологии легких.

Нередки случаи, когда многие аспекты рассматриваются врачами вне связи с возрастными особенностями стареющего организма, что приводит к грубым, а иногда и непоправимым ошибкам в диагностике и лечении. Важно разграничить собственно возрастные изменения от изменений, вызванных патологическим процессом.

Причины и механизмы возрастных изменений и особенностей течения заболеваний дыхательной системы в пожилом и старческом возрасте можно условно разделить на следующие группы:

1. возрастные изменения органов дыхания,
2. внелегочные причины,
3. возрастные изменения иммунной системы,
4. возрастные изменения других органов и систем,
5. факторы образа жизни.

### **1. Возрастные особенности дыхательной системы**

Диагностика и лечение респираторной патологии у пожилых во многом предопределяются возрастными морфологическими и функциональными изменениями системы органов дыхания [15]. Возрастные изменения дыхательной системы при старении человека объединяются общим термином - «старческое легкое».

Трахея с возрастом кальцинируется, ее просвет расширяется, смещается вниз, что приводит соответственно к изменению расположения средней доли правого и верхней доли левого легкого. Десквамация, уплотнение цилиндрического эпителия, метаплазия в многослойный плоский в слизистой оболочке бронхов, дистрофические в клетках железистого эпителия, перераспределение соотношения слизистых и реснитчатых клеток приводят к нарушению мукоцилиарного клиренса [16,17]. И, как следствие, в просвете бронхов скапливаются густки вязкой слизи, что в сочетании с изменением качества сурфактанта предрасполагает лиц пожилого и старческого возраста к возникновению ателектазов, а также развитию воспалительных процессов. Изменения диаметра бронхов, их ригидность из-за разрастания вокруг бронхов соединительной ткани ухудшают бронхиальную проходимость. Уменьшение дыхательной поверхности легких на 40-45% способствует возникновению одышки и цианоза даже при незначительной физической нагрузке. Утрата эластичности и растяжимости паренхимы, истончение альвеолярных перегородок и расширение альвеолярных ходов и ацинусов приводят к развитию «старческой эмфиземы». Снижается эффективность и нарушается равномерность легочной вентиляции, уменьшается скорость движения воздушной струи, падает отрицательное давление во внутриплевральных полостях, что отрицательно воздействует на гемодинамику малого круга кровообращения. Уменьшается альвеоларно-капиллярная поверхность [16].

Кровеносные и лимфатические сосуды легких. Уменьшение васкуляризации легких, увеличение межкапиллярных анастомозов, артерио-артери-

альных и артерио-венозных шунтов между системами легочных и бронхиальных артерий ухудшает диффузию газов. Снижение эластичности легочных капилляров, их ломкость могут быть причиной кровохарканья при натуживании и надсадном кашле на фоне хронических заболеваний легких. Облитерация части лимфатических сосудов и узлов, приводящая к нарушению лимфооттока и уменьшению объема лимфоидной ткани, ассоциированной с бронхами, является одной из причин местного тканевого иммунодефицита у лиц пожилого возраста, что также способствует частому возникновению и торпидному к терапии течению воспалительных бронхолегочных заболеваний.

Особенности регуляции дыхания. В пожилом и старческом возрасте отмечаются изменения нервного аппарата, регулирующего дыхание, дегенеративно-дистрофические процессы в дыхательном центре, уменьшается функциональная подвижность регуляции дыхания, снижается прямая электрическая возбудимость дыхательного центра, реакция дыхательного центра на углекислоту, отмечается ослабление рефлекса Геринга-Брейера, способствующее учащению дыхательной аритмии. Но в то же время возникают приспособительные механизмы в условиях возрастных изменений регуляции, которые направлены на поддержание оптимального уровня регуляции, к которым относятся повышение чувствительности сосудистых хеморецепторов к холиномиметическим, гипоксическим воздействиям и углекислоте, повышение чувствительности дыхательного центра к углекислоте, ядерных структур гипоталамуса к ацетилхолину и адреналину. Однако, эти механизмы ненадежны, так как наряду с высокой возбудимостью имеет место быстрая истощаемость рефлексов с хеморецепторов в старости.

Особенности ритма и глубины дыхания. Дыхание становится более поверхностным, приближаясь к брюшному типу, снижается кашлевой рефлекс, что вместе с изменением мукоцилиарного клиренса способствует неэффективной очистке бронхиального дерева и увеличению микробной колонизации слизистой оболочки респираторного тракта у пожилых.

Возрастные изменения функционального состояния аппарата внешнего дыхания у лиц пожилого и старческого возраста характеризуются снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) [18], незначительным уменьшением общей емкости легких (ОЕЛ), обусловленным увеличением остаточного объема (ОО) (на 10-20 мл в год после 20 лет), значительным снижением максимальной вентиляции легких, ухудшением минутной вентиляции легких из-за частого и поверхностного дыхания, снижением вентиляционного резерва легких (до 10-15 и даже до 7 л), что объясняет быстроту развития одышки при физической нагрузке, снижением объемной скорости вдоха и выдоха, увеличением индекса Тиффно, мертвого пространства, неравномерностью распределения воздуха в легких, уменьшением вентиляции базальных отделов легких [19]. Однако нарушения функции внешнего дыхания не изменяют газообмен в легких у лиц пожилого и старческого возраста в покое бла-

годаря включению компенсаторных механизмов учащения дыхания, уменьшения резервного объема вдоха и др.

Нарушение газообмена в легких. Насыщение артериальной крови кислородом снижается по мере старения, развивается артериальная гипоксемия вследствие неравномерности вентиляции легких, несоответствия вентиляции и кровотока. Как правило, наблюдается недостаточное кровоснабжение участков легких с нормальной вентиляцией и достаточное кровоснабжение участков легких со сниженной вентиляцией.

Таким образом, происходящие возрастные морфофункциональные изменения дыхательной системы предрасполагают к развитию заболеваний органов дыхания у пожилых и старых людей.

### **2. Внелегочные причины**

К внелегочным механизмам формирования «старческого легкого», относят изменение костно-мышечного аппарата грудной клетки, которая деформируется вследствие дегенеративно-дистрофических изменений тел позвонков и межпозвонковых дисков, переднезадний размер грудной клетки становится больше поперечного или равен ему, нижняя апертура расширяется [7,19]. Потеря эластичности реберных хрящей ограничивает подвижность реберно-позвоночных сочленений, атрофируются межреберные мышцы, мышцы спины и диафрагма. Дегенеративно-дистрофические процессы в позвоночнике, развитие остеопороза, компрессионные переломы позвонков способствуют формированию старческого кифоза. Все эти изменения уменьшают подвижность грудной клетки, способствует снижению ЖЕЛ, увеличению остаточного объема и играют важную роль в формировании «старческой эмфиземы». Происходящие возрастные изменения приводят к снижению вентилируемого пространства легочной ткани и развитию легочной гипертензии.

### **3. Возрастные особенности иммунной системы**

«Иммунная» теория старения, предложенная С. Franceschi в 1989 г. [9,20,21], теория аутоиммунного старения, «лимфоидная гипотеза» [22] свидетельствуют о тесной связи процесса старения с возрастными изменениями иммунной системы. При старении функция иммунной системы снижается, она теряет свою эффективность в выполнении ряда специфических задач, что ведет к повышению восприимчивости организма к инфекционным заболеваниям и увеличению с возрастом ряда заболеваний, таких как онкологические и аутоиммунные [9,23].

Важно отличать возрастные физиологические особенности иммунной системы у людей пожилого и старческого возраста от вторичных иммунодефицитов.

Изменения врожденного иммунитета, в частности его механических факторов, у лиц пожилого и старческого возраста заключаются в дисфункции реснитчатого эпителия, снижении эластичности легочных тканей, уменьшении секреции слизи, ослаблении кашлевого рефлекса. Все эти процессы усиливают колонизацию слизистых оболочек па-

тогенными микроорганизмами и способствуют развитию бактериальной инфекции в дыхательных путях. Снижение количества антигенпрезентирующих клеток Лангерганса приводит к пониженной способности к развитию аллергических реакций. При инфекциях у лиц пожилого и старческого возраста, как правило, слабее выражен лейкоцитоз, ослаблена мобилизация клеток в очаг воспаления, а также способность уничтожать захваченных при фагоцитозе микроорганизмов и снижен ответ на действие медиаторов воспаления. Макрофаги меньше продуцируют провоспалительные цитокины, о чем косвенно свидетельствует менее выраженный подъем температуры в ответ на инфекцию [18]. Снижается способность макрофагов активироваться на действие соответствующих индукторов, например,  $\gamma$ -интерферона. С возрастом резко повышается чувствительность к апоптозу у гранулоцитов в присутствии интерлейкина-2 или липополисахаридов, утрачивается цитотоксическая активность моноцитов в отношении опухолевых клеток. Естественные киллеры у лиц пожилого и старческого возраста характеризуются количественной и функциональной дефектностью, что приводит к снижению противовирусной и противоопухолевой защиты.

Возрастная инволюция лимфоидных органов сопровождается склонностью к лимфопении, уменьшением количества и большей выраженности дегенеративных изменений Т-лимфоцитов по сравнению с В-лимфоцитами [24].

Адаптивный клеточный иммунитет у лиц пожилого и старческого возраста характеризуется повышением количества цитотоксических Т-лимфоцитов и снижением доли Т-хелперов. С возрастом лимфоциты слабее реагируют на мутагены, уменьшается их цитотоксический эффект. Инволюция тимуса (к старости остается лишь 10% от исходного уровня) отражается в процессах селекции предшественников Т-лимфоцитов, что способствует созреванию аутореактивных клонов Т-лимфоцитов и к повышенной продукции аутоантител в этом возрасте. Дефект продукции или рецепции ИЛ-7 сопутствует старению и ограничивает процессы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов. В ответ на антигенную стимуляцию вместо активации наступает апоптоз Т-лимфоцитов, что приводит к развитию Т-клеточного дефицита.

Показатели адаптивного гуморального иммунитета изменяются в меньшей степени, так количество циркулирующих В-лимфоцитов с возрастом практически не изменяется, в соотношении классов иммуноглобулинов возрастных изменений так же не наблюдается, но при этом имеет место снижение продукции антител против экзогенных антигенов, что больше связано не с ослаблением функций В-лимфоцитов, а с дефектностью Т-хелперов. При иммунизации разными вакцинами (против столбняка, гриппа, пневмококков) имеет место ослабленный антительный ответ, к тому же образующиеся антитела отличаются пониженным сродством к антигену. С возрастом нарастает продукция аутоантител и у более 2/3 людей в возрасте старше

60 лет в сыворотке крови обнаруживаются аутоантитела разной специфичности [18,25].

Интерлейкиновый статус у лиц пожилого и старческого возраста характеризуется снижением продукции ИЛ-2, ИЛ-3,  $\gamma$ -интерферона, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора Т-лимфоцитами и повышением продукции интерлейкинов-4, -5, -6 и -10 в процессе нормального процесса старения, которые начинают синтезироваться конститутивно и бесконтрольно и обладают способностью ингибировать функции Т-лимфоцитов и макрофагов. Продукция интерлейкина-6 с возрастом повышается в отличие от других провоспалительных цитокинов [25,26].

#### **4. Возрастные изменения других органов и систем.**

Особенности течения респираторных инфекций у пожилых людей обусловлены не только с перечисленными возрастными изменениями, но и инволютивными изменениями в сердце и сосудах [27]. Изменения структуры сосудистой стенки вследствие уплотнения интимы, уменьшения толщины мышечного слоя, числа эластических волокон, увеличения процента коллагеновых волокон в строме приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления, извитости сосудов, увеличению толщины базальной мембраны и ассоциируется со снижением процессов кровоснабжения и газообмена [28]. Уменьшается общее число полноценно функционирующих капилляров, повышается вероятность развития систолической артериальной гипертензии [29]. Происходит расширение венозного русла, что повышает вероятность депонирования крови в венах, способствует нарушению процессов микроциркуляции и развитию ортостатической гипотензии [30]. Возрастные изменения миокарда предрасполагают к развитию ишемии и сердечной недостаточности [27]. С увеличением возраста снижаются реполяризация и деполяризация в миокарде: на ЭКГ отмечается уменьшение амплитуды зубца Т во всех отведениях, уширение комплекса QRS. Постишемические изменения ухудшают условия распространения процессов возбуждения в предсердиях, что проявляется расширением, уплотнением и деформацией зубца Р на ЭКГ. Замедляется предсердно-желудочковая проводимость и скорость распространения возбуждения по миокарду желудочков. Дегенеративные изменения в клетках предсердно-желудочного соединения, способствуют частому развитию нарушений сердечного ритма. Снижается лабильность предсердно-желудочкового соединения, увеличивается риск развития предсердно-желудочковых блокад при меньшей частоте процесса возбуждения [31]. При старении изменяется гормональный контроль деятельности сердечно-сосудистой системы: повышается чувствительность сердца и сосудов к антидиуретическому гормону при одновременном увеличении его выработки, снижается активность ренина и концентрация альдостерона в сыворотке крови. Изменяется функционирование системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники: повышаются как базальные уровни АКТГ и кортизо-

ла, так и стимулированные стрессовыми ситуациями, физической активностью [27,30].

Значительная часть респираторных вирусов могут также поражать желудочно-кишечный тракт, на фоне возрастных изменений которого восприимчивость и тяжесть течения заболеваний у лиц старшего поколения увеличиваются [32]. В процессе старения происходит угнетение функции желудочно-кишечного тракта: нарушается слюноотделение, обонятельное, вкусовое восприятие пищи, страдает здоровье полости рта и зубов, нарушаются процессы полостного и пристеночного пищеварения, абсорбции, часто развивается непереносимость лактозы. В пожилом и старческом возрасте часто наблюдается снижение аппетита, а также сниженное потребление воды [33,34]. Описанные процессы ассоциируются с нарушением не только пищеварительных, но и барьерных иммунных и защитных функции пищеварительного тракта [35].

Немаловажную роль в течении респираторных инфекций играет функциональное состояние почек, обладающих фундаментальной ролью в поддержании гомеостаза организма со специфическими инкреторными и метаболическими функциями.

Возрастные инволютивные изменения не могут не воздействовать, иногда и решающим образом, на структуру и функциональное состояние почек, создавая условия для увеличения частоты заболеваний органов мочевыделительной системы, прежде всего увеличивая распространенность хронической болезни почек и встречаемость диализ-зависимой почечной недостаточности [36,37].

С возрастом происходит целый каскад изменений в мочевыделительной системе: интегральным показателем инволютивных изменений стареющей почки является выраженная в той или иной степени атрофия, что проявляется макроскопически снижением массы и объема почек, чаще у мужчин [38,39]. В общем виде инволютивные изменения стареющей почки могут быть охарактеризованы как прогрессирующее и неравномерное накопление соединительнотканых компонентов в разных структурных элементах и разных зонах почки [39,40]. Инволютивные изменения нефронов отчетливо проявляются после 40 лет, и с каждым последующим десятилетием жизни из нормального функционирования выключается ~10% нефронов [41]. К 70 годам жизни доля склерозированных нефронов приближается к 30 %, к 90 годам – к 50% [36]. Наряду с процессами склерозирования происходит компенсаторная гипертрофия оставшихся функционирующих нефронов, увеличивая площадь фильтрующей поверхности [42,43]; в канальцевой части нефрона инволютивные изменения характеризуются утолщением базальной мембраны и нарастанием дистрофических изменений. Инволютивные изменения по мере прогрессирования приводят к уменьшению длины и объема проксимальных канальцев, развитию дивертикулеза в дистальных канальцах [44]. В дивертикулах дистальных канальцев может скапливаться бактериальная флора. Почечные и внутрпочечные артерии подвергаются всем описанным выше изменениям сосу-

дистого русла, при этом артериальная гипертензия и атеросклероз могут отсутствовать вовсе. Происходит уплотнение (склероз и гиалиноз) стенок, удлинение и извитость, уменьшение площади сечения, что дополнительно приводит к снижению почечного кровотока. В интерстиции стареющей почки постепенно накапливается коллаген и гликозаминогликаны, особенно в почечных пирамидах [45]. В тубулярных клетках уменьшается количество митохондрий. Происходит уплотнение чашечно-лоханочной системы (почечные чашечки, лоханка) и мочеточников с потерей эластичности, удлинением и постепенным увеличением емкости; между сфинктерами и детрузорами ослабевают коррелятивные взаимоотношения с развитием нарушения функции мочевыводящих путей (пузырно-мочеточниковый и/или мочеточниково-лоханочный рефлюкс, гипо- или атония, задержка или недержание мочи) [36,46]. Повышается роль гуморального звена регуляции функции почек, возрастает чувствительность к катехоламинам, альдостерону, антидиуретическому гормону.

Таким образом, в процессе старения инволютивные изменения почек неизбежно влекут за собой нарушение практически всех процессов, обеспечивающих их адекватное функционирование, – почечная гемодинамика, клубочковая фильтрация, канальцевый транспорт веществ, инкреторная функция. Однако при отсутствии первичного или вторичного заболевания почек существенного повышения концентрации креатинина не происходит, отчасти это связано со снижением мышечной массы с возрастом, являющейся основным источником образования креатинина. И напротив, наличие сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний, развитие острого инфекционного процесса, прием нефротоксичных лекарственных препаратов, воздействие любых других токсинов повышает вероятность развития острого почечного повреждения у лиц пожилого и старческого возраста.

#### **5. Факторы образа жизни**

У пациентов пожилого и старческого возраста вследствие разных причин, включая когнитивные нарушения, прием диуретиков, повышается вероятность дегидратации [47,48], которая способствует сгущению секрета верхних дыхательных путей, ухудшает его отхождение, повышает вероятность бактериальных и тромбоэмболических осложнений. Наибольший риск осложнений и тяжелого течения заболеваний органов дыхания ассоциируется с наличием саркопении, «хрупкости». Снижение физической активности ассоциируется со снижением глубины дыхания и вентиляции нижних отделов легких. Нарушение гигиены полости рта, включая гигиену зубных протезов, повышает вероятность контаминации патогенными микроорганизмами полости рта и верхних дыхательных путей.

Таким образом, как физиологическое, так и, тем более, патологическое старение сопровождается структурными и функциональными изменениями всех органов и систем, нарушением гемодинамики, ухудшением кровоснабжения тканей, повышением риска развития гипоксии с ранним включением

анаэробных механизмов. Снижается как общая иммунореактивность организма, так и местный иммунитет с нарушением барьерных функций слизистых респираторной системы и пищеварительного тракта. В контексте изложенного наибольший риск тяжелого течения респираторных инфекций имеют пациенты, страдающие хронической соматической патологией.

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

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

#### **Литература / References**

1. World Population Ageing 2015. World Population Ageing 2015. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). 2015; 164 p. [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015\\_Report.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf)
2. Малков П.В., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., и др. Российский статистический ежегодник. 2020: Статистический сборник // Росстат. Москва. – 2020 – 700 с. [Malkov PV, Baranov EF, Bezborodova TS, et al. Rossijskij statisticheskiy ezhegodnik. 2020: Statisticheskij sbornik [Russian statistical yearbook. 2020: Statistical collection]. Rosstat, Moskva [Rosstat, Moscow]. 2020; 700 p. (in Russ.)]. <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994>
3. Бантьева М.Н., Прилипко Н.С. Возрастные аспекты заболеваемости взрослого населения по обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – Т.32, №4. – с.7. [Banteva MN, Prilipko NS. Vozrastnye aspekty zabolevaemosti vzroslogo naseleniya po obrashchaemosti v ambulatorno-poliklinicheskie uchrezhdeniya [Age aspects of adult morbidity based on health encounters at outpatient health care facilities] Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social aspects of public health]. 2013; 32 (4): 7. (in Russ.)]. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/497/30>
4. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – Выпуск 64. – С.94-100. [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonyuk MV. Sovremennye aspekty rasprostranennosti hronicheskikh bronholegochnyh zabolevanij [Modern aspects of the prevalence of chronic bronchopulmonary diseases]. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin of physiology and pathology of respiration]. 2017; 64: 94-100. (in Russ.)]. DOI: 10.12737/article\_5936346fdcf1f3.32482903
5. Авдеев С.Н. Новое в пульмонологии: факты, цифры, домыслы, реальность // Consilium Medicum. – 2020. – Т.22, №3. – С.9–11. [Avdeev SN. Novee v pul'monologii: fakty, cifry, domysly, real'nost' [New in pulmonology: facts, figures, conjectures, reality]. Con-

- silium Medicum. 2020; 22(3): 9–11. (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200083
6. *Menn P, Heinrich J, Huber RM, et al.* Direct medical costs of COPD – an excess cost approach based on two population-based studies. *Respir Med.* 2012; 106 (4): 540–548.
  7. *Хорошинина Л.П.* Гериатрия. - Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2019. - 704 с. [Horoshinina LP. Geriatriya [Geriatrics]. Moskva: GEOTAR-Media [Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2019; 704 p. (in Russ.)]. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970445983>
  8. *Зайцев А.А., Синопальников А.И.* Практические рекомендации по ведению пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией // РМЖ. – 2020. - № 4. – С.19–23. [Zajcev AA, Sinopalnikov AI. Prakticheskie rekomendacii po vedeniyu pacientov s netyazhelej vnebol'nicnoj pnevmoniej [Practical recommendations for the management of patients with mild community-acquired pneumonia]. *RMZh [Russian Medical Journal]*. 2020; 4: 19–23. (in Russ.)].
  9. *Ткачева О.Н.* Гериатрия // Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 608 с. [Tkacheva ON. Geriatriya [Geriatrics]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2019; 608 p. (in Russ.)]. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970450932.html>
  10. *Панова Е.А., Серов В.А., Шутов А.М., и др.* Полипрагмазия у амбулаторных пациентов пожилого возраста // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. - № 2. - С.16-22. [Panova EA, Serov VA, Shutov AM, et al. Polipragmaziya u ambulatornyh pacientov pozhilogo vozrasta [Polypragmasia in elderly outpatient patients]. *Ulyanovskij mediko-biologicheskij zhurnal [Ulyanovsk Medical and Biological Journal]*. 2019; 2: 16-22. (in Russ.)]. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-2-16-22
  11. *Herr M, Grondin H, Sanchez S, et al.* Polypharmacy and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing homes in France. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73 (5): 601–608. DOI: 10.1007/s00228-016-2193-z
  12. *Jungo KT, Mantelli S, Rozsnyai Z, et al.* General practitioners' deprescribing decisions in older adults with polypharmacy: a case vignette study in 31 countries. *BMC Geriatr.* 2021; 21 (1): 19. DOI: 10.1186/s12877-020-01953-6
  13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12» // Министерство здравоохранения Российской Федерации: [официальный сайт]. - 2021. – 232 с. [Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii [Ministry of Health of the Russian Federation]. *Vremennyye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 12» [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19), Version 12»]. 2021; 232 p. (in Russ.)]. [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf)*
  14. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» // Российское научное медицинское общество терапевтов: [официальный сайт]. - 2021. – 104 с. [Ros-sijskoe nauchnoe medicinskoe obshchestvo terapevtov [Russian Scientific Medical Society of Therapists]. *Klinicheskie rekomendacii «Gripp u vzroslykh» [Clinical guidelines «Influenza in adults»]. 2021; 104 p. (in Russ.)]. [www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%B3%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%BF.pdf](http://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%B3%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%BF.pdf)*
  15. *Tran D, Rajwani K, Berlin DA.* Pulmonary effects of aging. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018; 31 (1): 19-23. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000546
  16. *Ярыгин В.Н.* Руководство по геронтологии и гериатрии. Том 3. Клиническая гериатрия // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 896 с. [Yarygin VN. Rukovodstvo po gerontologii i geriatrii; Tom 3: Klinicheskaya geriatriya [Guide to gerontology and geriatrics; Volume 3: Clinical geriatrics]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2010; 896 p. (in Russ.)]. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970414613.html>
  17. *Svartengren M, Falk R, Philipson K.* Long-term clearance from small airways decreases with age. *Eur Respir J.* 2005; 26 (4): 609–615.
  18. *Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В. и др.* Основы гериатрии // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 208 с. [Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YuV, et al. Osnovy geriatrii [Fundamentals of geriatrics]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2020; 208 p. (in Russ.)]. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970454404.html>
  19. *Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ.* The aging lung. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 1489-96. DOI: 10.2147/CIA.S51152
  20. *Гладышев Г.П.* Термодинамика возникновения жизни, эволюции и старения // Успехи геронтол. - 2014. - Т. 27, № 2. - С. 225-228. [Gladyshev GP. Termodinamika vznikenoveniya zhizni, evolyucii i stareniya [Thermodynamics of the origin of life, evolution and aging]. *Uspekhi gerontol [Advances in gerontology]*. 2014; 27 (2): 225-228. (in Russ.)].
  21. *Хавинсон В.Х., Кормилец Д.Ю., Марьянович А.Т.* Пептиды (эпигенетические регуляторы) в структуре белков долго- и короткоживущих грызунов // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. - 2017. - Т. 163, № 5. - С. 631-636. [Havinson H, Kormilec DYU, Mar'yanovich AT. Peptidy (epigeneticheskie regulatory) v strukture belkov dolgo- i korotkozivushchih gryzunov [Peptides (epigenetic regulators) in the structure of rodents with a long and short lifespan]. *Byul eksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of experimental biology and medicine]*. 2017; 163 (5): 631-636. (in Russ.)].
  22. *Линькова Н.С., Дробинцева А.О., Орлова О.А. и др.* Пептидная регуляция функций фибробластов кожи при их старении in vitro // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2016. - № 1. - С. 40-44. [Lin'kova NS, Drobinceva AO, Orlova OA, et al. Peptidnaya regulyaciya funkcij fibroblastov kozhi pri ih starenii in vitro [Peptide regulation of the functions of skin fibroblasts during their aging in vitro]. *Kletochnye tekhnologii v biologii i mediciny [Cell technologies in biology and medicine]*. 2016; 1: 40-44. (in Russ.)].
  23. *Meyer KC.* The role of immunity and inflammation in lung senescence and susceptibility to infection in the el-

- derly. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010; 31 (5): 561-74. DOI: 10.1055/s-0030-1265897
24. *Provinciali M, Moresi R, Donnini A, Lisa RM.* Reference values for CD4+ and CD8+ T lymphocytes with naïve or memory phenotype and their association with mortality in the elderly. *Gerontology.* 2009; 55 (3): 314–321.
  25. *Panda A, Arjona A, Sapey E, et al.* Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol.* 2009; 30 (7): 325-333. DOI: 10.1016/j.it.2009.05.004
  26. *Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ.* The aging lung. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 1489-1496. DOI: 10.2147/CIA.S51152
  27. *Fleg JL, Strait J.* Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev.* 2012; 17 (4-5): 545-554. DOI:10.1007/s10741-011-9270-2
  28. *Moore A, Mangoni AA, Lyons D, Jackson SH.* The cardiovascular system in the ageing patient. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56 (3): 254-260. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2003.01876.x
  29. *Kartashova EA, Sarvilina IV.* Molecular mechanisms of ischemic preconditioning with cardiovascular aging in elderly patients with arterial hypertension. *International Journal of Biomedicine.* 2016; 6: 60–64.
  30. *Moore A, Mangoni AA, Lyons D, Jackson SH.* The cardiovascular system in the ageing patient. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56 (3): 254-260. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2003.01876.x
  31. *Yasumura S, Shibata H.* The effect of aging on the electrocardiographic findings in the elderly -a 10-year longitudinal study: the Koganei Study. *Arch Gerontol Geriatr.* 1989; 9 (1): 1-15. DOI: 10.1016/0167-4943(89)90020-4
  32. *Soderstrom L, Rosenblad A, Adolfsson ET, et al.* Nutritional status predicts preterm death in older people: A prospective cohort study. *Clin Nutr.* 2014; 33: 354–359. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.004
  33. *Gariballa SE, Sinclair AJ.* Nutrition, ageing and ill health. *Br J Nutr.* 1998; 80: 7–23. DOI: 10.1017/S000711459800172X
  34. *Remond D, Danit DR.* Understanding the gastrointestinal tract of the elderly to develop dietary solutions that prevent malnutrition. *Shahar Oncotarget.* 2015; 6: 13858–13898. DOI: 10.18632/oncotarget.4030
  35. *Mabbott NA, Kobayashi A, Sehgal A.* Aging and the mucosal immune system in the intestine. *Biogerontology.* 2015; 16: 133–145. DOI: 10.1007/s10522-014-9498-z
  36. Под ред. Тареевой И.Е. *Нефрология: рук. для врачей // Москва: Медицина, 2000. - 688 с. [Tareeva IE ed. Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachej [Nephrology: a guide for physicians]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicina]. 2000; 688 p. (in Russ.)].*
  37. *Musso CG, MacíasNuñez JF, Oreopoulos DG.* Physiological similarities and differences between renal aging and chronic renal disease. *J Nephrol.* 2007; 20: 586–587.
  38. *Fliser D, Zeler M, Nowack R, et al.* Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *Am J SocNephrol.* 1993; 3: 1371–1377.
  39. *Anderson S, Brenner BM.* Effect of aging on the renal glomerulus. *Am J Med.* 1986; 80: 436–42.
  40. *Mudler WJ, Hillen HFP.* Renal function and renal disease in the elderly: part I. *Eur J Intern Med.* 2001; 12: 86–97.
  41. *Fliser D, Zeler M, Nowack R, et al.* Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *Am J Soc Nephrol.* 1993; 3: 1371–1377.
  42. *Baylis C, Corman B.* The aging kidney: insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 699–709.
  43. *Ortmann J, Amann K, Brandes RP, et al.* Role of podocytes for reversal of glomerulosclerosis and proteinuria in the aging kidney after endothelin inhibition. *Hypertension.* 2004; 44 (6): 974–81. DOI: 10.1161/01.HYP.0000149249.09147.b4
  44. *Lindeman RD.* Is the decline in renal function with normal aging inevitable? *Geriatr Nephrol Urol.* 1998; 8: 7–9.
  45. *Lamb EJ, O’Riordan SE, Delaney MP.* Kidney function in older people: pathology, assessment, and management. *Clin Chim Acta.* 2003; 334: 24–40. DOI: 10.1016/s0009-8981(03)00246-8
  46. *Лопаткин Н.А.* Урология: Национальное руководство // Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1024 с. [*Lopatkin NA.* Urologiya: Nacional’noe rukovodstvo [Urology: National Guidelines]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2013; 1024 p. (in Russ.)]. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427590.html>
  47. *Hooper L, Bunn DK, Downing A, et al.* Which Frail Older People Are Dehydrated? The UK DRIE Study. *J Gerontol Ser A Boil Sci Med Sci.* 2016; 71: 1341–1347. DOI: 10.1093/gerona/glv205
  48. *Paulis SJC, Everink IHJ, Halfens RJG.* Diagnosing dehydration in the nursing home: international consensus based on a modified Delphi study. *Eur Geriatr Med.* 2020; 11 (3): 393-402. DOI: 10.1007/s41999-020-00304-3

## ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

**ТАНИН ИВАН ЮРЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-8883-3899; 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(989)280-50-76, e-mail: Tanin2012ivan@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: endocringmu@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, 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(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

**КОНДРАТЕНКО АНЖЕЛИКА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3045-7952; 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)911-95-79, e-mail: Anzhelikakondra@mail.ru

**БАНДУРА КАПИТОЛИНА АНАТОЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-8979-2571; 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(918)663-08-08, e-mail: kapitolina\_b\_a@mail.ru

**Реферат. Введение.** В данной статье рассматривается лечение коронавирусной инфекции (COVID-19) глюкокортикостероидными препаратами, побочные действия препаратов и их профилактика, перевод с внутривенного введения на внутримышечное, а затем на пероральный прием, развитие синдрома «отмены». В статье описаны условия, при которых назначается антибактериальная терапия, а также условия, при которых необходимо совместное применение глюкокортикостероидных препаратов и антибиотиков. **Цель исследования** – проанализировать основные принципы назначения глюкокортикостероидных препаратов при лечении COVID-19: показания назначения глюкокортикостероидных препаратов, схемы введения и необходимые дозировки, побочные эффекты назначения глюкокортикостероидных препаратов. **Материал и методы.** В статье использованы данные Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), Федеральных клинических рекомендаций по специальности «Ревматология», а также с использованием литературы по базисной и клинической эндокринологии, кардиологии и фармакологии. Работа написана с использованием системного подхода, методов анализа, индукции и наблюдения. **Результаты и их обсуждение.** Системные кортикостероиды применяются в случаях тяжелого и критического течения заболевания COVID-19 (подтверждением могут являться увеличение ферритина, прокальцитонина, С-реактивного белка, снижение когнитивных функций, развитие сопора). Их назначение оправдано и тогда, когда изначально течение заболевания не диагностировалось как тяжелое, но вдруг наступало ухудшение состояния пациента. Применение антибактериальной терапии целесообразно при присоединении бактериальной инфекции - (прокальцитонин более 0,5 нг/мл, гнойная мокрота, лейкоцитоз более  $12 \times 10^9/\text{л}$  (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышении палочкоядерных нейтрофилов более 10%). При наличии хронических инфекционных заболеваний у больных COVID-19 (например, ХОБЛ, хронического пиелонефрита и т.д.) антибиотики назначаются с целью профилактики обострений этих заболеваний. **Выводы.** В ходе исследования авторы статьи сформулировали следующие принципы глюкокортикоидной терапии: препараты необходимо назначать по строгим показаниям; максимальные дозы применяются коротким курсом; при стабилизации состояния пациента необходимо своевременно и постепенно уменьшать дозу до полной отмены для предупреждения развития синдрома «отмены», надпочечниковой недостаточности центрального генеза, симпатоадреналовых кризов; во время и после лечения рекомендована профилактика осложнений глюкокортикоидной терапии (гипергликемии, гипокальциемии, остеопении, воспалительных заболеваний мочевыделительной системы); обязательным является коллегиальное ведение пациентов врачами инфекционистами и эндокринологами.

**Ключевые слова:** глюкокортикостероиды, антибиотики, коронавирусная инфекция (COVID-19), синдром «отмены».

**Для ссылки:** Принципы назначения глюкокортикостероидов у пациентов с COVID-19 / И.Ю. Танин, Л.А. Иванова, И.В. Король [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.103—109.

DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).103-109

## PRINCIPLES OF GLUCOCORTICOSTEROID ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH COVID-19

**TANIN IVAN YU.**, ORCID ID: 0000-0001-8883-3899; assistant 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(989)280-50-76, e-mail: Tanin2012ivan@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

**KOVALENKO YULIYA S.**, ORCID ID: 0000-0002-7236-7341; 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(952)813-17-96, e-mail: julendo@mail.ru

**RUZHITSKAYA LIDIYA V.**, ORCID ID: 0000-0002-8809-7008; assistant 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

**KONDRATENKO ANZHELIKA S.**, ORCID ID: 0000-0003-3045-7952; 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)911-95-79, e-mail: Anzhelikakondra@mail.ru

**BANDURA KAPITOLINA A.**, ORCID ID: 0000-0002-8979-2571; 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(918)663-08-08, e-mail: kapitolina\_b\_a@mail.ru

**Abstract. Introduction.** This article discusses the treatment of coronavirus infection (COVID-19) with glucocorticosteroid drugs (GCS), side effects of drugs and their prevention, transfer from intravenous to intramuscular and then to oral administration, and the development of withdrawal syndrome. The article describes the conditions under which antibiotic therapy is prescribed, as well as the conditions under which the combined use of corticosteroids and antibiotics is necessary. **Aim.** The aim to analyze the basic principles of corticosteroids prescribing in the treatment of COVID-19: indications for corticosteroids administration, administration regimens and required dosages, side effects of corticosteroids administration. **Material and methods.** The article uses data from the Interim Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19), the Federal Clinical Guidelines for the Specialty "Rheumatology", as well as using the literature on basic and clinical endocrinology, cardiology and pharmacology. The work was written using a systems approach, methods of analysis, induction and observation. **Results and discussion.** Systemic corticosteroids are used in cases of severe and critical course of the disease COVID-19 (confirmation may be an increase in ferritin, procalcitonin, C-reactive protein (CRP), decreased cognitive functions, development of sopor). Their appointment is also justified when the initial course of the disease was not diagnosed as severe, but suddenly the patient's condition deteriorated. The use of antibiotic therapy is advisable when a bacterial infection is attached - (procalcitonin (PCT) > 0.5 ng / ml, purulent sputum, leukocytosis >  $12 \times 10^9 / L$  (in the absence of previous use of glucocorticoids), an increase in band neutrophils of more than 10%). In the presence of chronic infectious diseases in patients with COVID-19 (for example, chronic obstructive pulmonary disease-COPD, chronic pyelonephritis, etc.), antibiotics are prescribed to prevent exacerbations of these diseases. **Conclusion.** In the course of the study, the authors of the article formulated the following principles of glucocorticoid therapy: drugs should be prescribed according to strict indications; maximum doses are applied in a short course; when the patient's condition is stabilized, it is necessary to reduce the dose in a timely manner and gradually to complete withdrawal to prevent the development of "withdrawal" syndrome, adrenal insufficiency of central genesis, sympathoadrenal crises; during and after treatment, prevention of complications of glucocorticoid therapy (hyperglycemia, hypocalcemia, osteopenia, inflammatory diseases of the urinary system) is recommended; collegial management of patients by infectious diseases and endocrinologists is mandatory.

**Key words:** glucocorticosteroids, antibiotics, coronavirus infection (COVID-19), withdrawal syndrome.

**For reference:** Tanin IY, Ivanova LA, Korol IV, Kovalenko YuS, Ruzhitskaya LV, Kondratenko AS, Bandura KA. Principles of glucocorticosteroid administration in patients with COVID-19. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 103—109. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).103-109

**Введение.** Вирус SARS-CoV-2 вызывает коронавирусную инфекцию (COVID-19), которая передается между людьми воздушно-капельным и контактным путем [1]. От COVID-19 скончалось более 5 млн. человек мира, более 266 тыс. в России, из них более 8 тыс. человек в Краснодарском крае. Ученые и врачи разных стран столкнулись с острой необходимостью разработки эффективного лечения и профилактики COVID-19 [2].

Согласно рекомендациям ВОЗ и временным методическим рекомендациям по (COVID-19) Министерства здравоохранения РФ (версия 13. - 14.10.2021), при лечении коронавирусной инфекции в основном применяются противовирусные, антигеморрагические, глюкокортикостероидные

препараты (ГКС), антибактериальная терапия. Антагонисты рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) назначаются вместе с ГКС для остановки «цитокинового шторма» пациентам в тяжелом состоянии [3].

**Цель.** Проанализировать основные принципы назначения глюкокортикостероидных препаратов при лечении COVID-19: показания назначения глюкокортикостероидных препаратов, схемы введения, необходимые дозировки и побочные эффекты.

**Материал и методы.** В случаях тяжелого и критического течения заболевания COVID-19 (подтверждением могут являться увеличение ферритина, прокальцитонина, СРБ) применяются системные кортикостероиды [4, 5]. Их назначение оправдано

и тогда, когда изначально течение заболевания не диагностировалось как тяжелое, но вдруг наступало ухудшение состояния пациента [6].

При COVID-19 используются несколько основных групп препаратов: иммунодепрессивные, противоаллергические, противовоспалительные и противошоковые. Всеми этими свойствами обладают ГКС [7, 8].

В числе побочных эффектов применения ГКС можно отметить следующие:

Артериальная гипертензия, отеки, гипокалиемия  
Психотические реакции (эйфория, психозы, депрессия)

Подавление реакции на инфекцию

Угнетение синтеза ГКС

Медикаментозный гиперкортицизм

Атрофия мышц

Остеопороз

Гипергликемия

Повышение внутричерепного давления

Повышение свертываемости крови

Лихорадка

Нарушение менструального цикла

Грибковые поражения полости рта

Атрофия кожи, угри, кровоизлияния.

Тяжелое течение заболевания определяется наличием хотя бы одного из нижеперечисленных критериев:

сатурация крови при  $\leq 93\%$ ;

частота дыхания составляет  $> 30$  в минуту у взрослых;

есть симптомы дыхательной недостаточности [3].

Критическое течение при COVID-19 определяется в следующих случаях: развитие сепсиса и септического шока, применение механической вентиляции или инфузии катехоламинов, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [3]. Цитокиновый шторм при COVID-19 значительно ухудшает прогноз и ассоциируется с риском развития ОРДС и сепсиса [3, 9, 10]. В таких случаях оправдано и показано применение ГКС, которые угнетают все фазы воспаления, а также синтез практически всех провоспалительных медиаторов [11]. После применения ГКС терапевтический эффект наступает через несколько часов. При этом основная активность ГКС развивается уже после снижения их концентрации в крови [12].

**Результаты и их обсуждение.** Для лечения пневмонии с дыхательной недостаточностью или ОРДС [13, 14], «цитокинового шторма» рекомендовано применение разных схем введения ГКС. Назначаются дексаметазон (стартовая доза 16 и более мг/сутки внутривенно с кратностью введения 1-2 раза/сутки), метилпреднизолон (125 мг внутривенно каждые 6-12 ч или 250 мг внутривенно одномоментно). Синдром активации макрофагов характеризуется повышением уровней ферритина и СРБ крови, а также развитием двух-трехкратковой цитопении. В этом случае применяются следующие схемы назначения ГКС: метилпреднизолон 125 мг или дексаметазон 20 мг внутривенно каждые 6-12 ч. Доза титруется ежедневно.

Максимальная начальная доза ГКС вводится до стабилизации состояния. Критерии стабилизации состояния больного: исчезновение лихорадки, стабильное снижение ферритина (не менее чем на 15%), СРБ, активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы сыворотки крови [3, 15]. Затем начинается снижение дозы: каждые 2-3 суток доза ГКС снижается на 10-15% при условии стабильно снижающегося уровня СРБ и/или ферритина. В случае повышения уровней этих показателей после очередного снижения, необходимо вернуться к прежней дозе ГКС и задержаться на ней до тренда к снижению СРБ и/или ферритина.

Снижение дозы ГКС рекомендовано проводить по нижеследующей схеме [3, 16]:

Пациентам, которые изначально получали высокие и очень высокие дозы дексазона (16-32 мг в сутки) вначале рекомендован перевод с внутривенного введения на внутримышечное. Затем уменьшают дозу на 10-15% каждые 4 дня.

Когда пациент в течение нескольких месяцев получал высокие дозы дексазона в сутки, уменьшение дозировки осуществляется на 10-15% с интервалом в 3 недели.

Пациентам, получавшим среднюю дозировку (8-12 мг дексазона), снижают ГКС на 10% 1 раз в две недели.

При достижении дозы таблетированного преднизолонa 5 мг пациентам, получавшим средние, высокие и очень высокие дозы ГКС, дальнейшее снижение дозы производится на 1 мг в месяц, так как период восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции может затягиваться до одного года [15, 16].

Известно, что у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции с высокой частотой развивается постковидный синдром, который является серьезной проблемой для здоровья во всем мире. Правильная клиническая оценка данного синдрома помогает выявить его причину и разработать план лечения [17]. Неправильные прием или отмена глюкокортикостероидов могут усугубить проявления постковидного синдрома.

При приеме высоких доз ГКС и резкой отмене может развиваться синдром «отмены» (не обусловленный гипокортицизмом). Он характеризуется следующими клиническими проявлениями: тошнотой, заторможенностью, снижением аппетита, астенией, генерализованными мышечно-скелетными болями [18, 19].

Выделяют четыре типа синдрома «отмены» у пациентов, получавших ГКС на протяжении длительного времени:

I тип. Присутствуют как лабораторные, так и клинические признаки нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции. Уровни адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола находятся на низконормальном уровне и ниже. В данном случае необходима заместительная терапия ГКС.

II тип. Наблюдаются чаще всего следующие симптомы: артралгия, недомогание, утомляемость, депрессия, лихорадка и другие, которые вызваны слишком быстрым снижением дозы ГКС. В таких случаях необходимо снизить скорость снижения дозы этих препаратов.

III тип. Характеризуется развитием зависимости к глюкокортикоидам. Клиническая картина в этом случае не обусловлена активностью заболевания. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в норме. Тем не менее, для купирования клинической симптоматики необходимо применение физиологических доз глюкокортикоидов (примерно, 5 мг преднизолона или 4 мг метилпреднизолона, или 0,5 мг дексазона в сутки).

IV тип. У пациентов присутствуют лабораторные признаки подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси: уровни АКТГ и кортизола находятся на низконормальном уровне и ниже. При этом назначается кратковременная заместительная терапия ГКС. Также возможно возникновение острой надпочечниковой недостаточности, симпатоадреналовых кризов [15, 16, 18, 19].

Своевременный возврат к приему ГКС предотвратит риск гибели пациента от сердечно-сосудистой недостаточности, тяжелых нарушений ритма вплоть до политопной экстрасистолии, трепетания и фибрилляции предсердий. Это обусловлено, как правило, и сопутствующей тяжелой гипокалиемией, гипомагниемией, возникающих при лечении ГКС [20, 21]. Все состояния развиваются, как правило, в диапазоне от полуночи – до 4-5 часов утра, когда указанные нарушения усугубляются низким уровнем кортизола согласно его циркадианному ритму. Необходимо срочно вернуться к приему ГКС. Рекомендуется исследовать электролиты и рассчитать дозу и метод введения калия и магния в зависимости от тяжести гипокалиемии и гипомагниемии [22, 23]. В биохимическом анализе крови калий менее <4 ммоль/л считается гипокалиемией (целевые значения калия сыворотки крови 4 - 5,1 ммоль/л). Гипомагниемией считается уровень менее <0,85 ммоль/л (целевые значения магния сыворотки 0,85 – 1,07 ммоль/л) [22, 23, 24, 25, 26]. При уровнях калия крови менее 4 ммоль/л на фоне развившихся синдромов отмены ГКС, симпатоадреналовых кризах, нарушениях ритма, возникает необходимость в парентеральном (внутривенном) введении препаратов калия и, как правило, магния. После снятия кризов рекомендован переход на пероральные формы этих препаратов – калия и магния аспарагината [24, 25, 26].

Пример перехода от парентерального введения ГКС к пероральному: 4 мг дексазона в 1 ампуле = 30 мг преднизолона в 1 ампуле; 30 мг ампульного преднизолона = 5 мг преднизолона в 1 таблетке. Такая дозировка преднизолона в таблетках должна быть назначена на следующий день после отмены 4 мг ампульного дексазона. Схемы приема могут быть разными. Например, 5 мг в 7:00 и 2,5 мг в 12:00 или 5 мг в 7-8:00 и 2,5 мг в 18:00, или 5 мг в 7-8:00 и 1,25 мг в 13-14:00, 1,25 мг в 19-20:00.

Снижение дозы необходимо проводить по 1 мг в 2-4 недели [15, 16, 18].

Не рекомендуется введение ГКС пациентам с COVID-19, не соответствующим по критериям тяжелому или критическому течению заболевания [3]. В случаях, когда терапия ГКС была начата в результате обострения хронических аутоиммунных заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, лечение этими препаратами не прекращается [15, 16, 18, 27].

COVID-19 относится к вирусным инфекциям, поэтому назначение антибиотиков не целесообразно [3, 28]. При COVID-19 поражение легких происходит вследствие действия иммунных механизмов – синдрома активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма» [3, 29, 30]. Антибактериальные препараты не обладают непосредственным влиянием на данный механизм. При развитии «цитокинового шторма» поможет дополнительное введение тоцилизумаба. Кратность введения этого препарата будет зависеть от тяжести состояния пациента [3, 31]. Применение антибактериальной терапии целесообразно при присоединении бактериальной инфекции: прокальцитонин (ПКТ) >0,5 нг/мл, лейкоцитоз >12×10<sup>9</sup>/л (при отсутствии применения глюкокортикоидов), гнойная мокрота, повышение палочкоядерных нейтрофилов более 10%. [3, 32, 33]. При приеме высоких доз ГКС и/или длительности приема более 7 дней происходит подавление иммунной системы, что может привести к обострению хронических инфекций в организме пациентов с COVID-19. Для профилактики таких осложнений антибактериальная терапия будет обоснованной. Во избежание развития дисбактериоза, системного кандидоза больным показаны пробиотики и пребиотики, антимикотическая терапия уже с первых дней приема антибиотиков. К сожалению, зачастую и она не гарантирует развитие этих побочных заболеваний.

Применение глюкокортикоидов у больных сахарным диабетом неизбежно приводит к ухудшению показателей углеводного обмена [34, 35]. Наибольший пик гипергликемии (до 20,0 ммоль/л и выше) развивается в первые 5-10 часов после внутривенного введения дексаметазона и 3-6 часов после введения преднизолона. В случае отсутствия патологии углеводного обмена в анамнезе при длительном приеме ГК могут развиваться стероидный СД или предиабет, а также предожирение или ожирение [35, 36, 37, 38, 39]. На фоне приема ГК происходит увеличение как базальной, так и постпрандиальной гликемии. Повышение гликемии после приема пищи связано с увеличением всасываемости углеводов из желудочно-кишечного тракта, а базальной гликемии – за счет усиления глюконеогенеза и гликогенолиза. Поэтому пациентам, получающим глюкокортикоидную терапию, необходим тщательный контроль глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды. Необходимо рекомендовать больным соблюдение диеты с исключением легкоусваиваемых углеводов, а трудноусваиваемые должны составлять около 50% суточного калоража. Употребление клетчатки снижает гликемический индекс углево-

дов, поэтому пациенты должны обязательно включать ее в ежедневный рацион. При присоединении стероидного диабета небольшие дозы инсулина короткого действия (4–6 ЕД) перед завтраком, обедом и ужином нормализуют уровень глюкозы крови, повышают аппетит больного, оказывают анаболическое действие.

ГКС уменьшают всасывание кальция из желудочно-кишечного тракта [40]. Длительный прием глюкокортикоидов повышает риск развития гипокальциемии, что может привести к компенсаторному повышению уровня паратиреоидного гормона и развитию вторичного гиперпаратиреоза [41]. Поэтому больным необходим контроль уровня альбумин-корректированного кальция крови, а в случае снижения данного показателя назначаются препараты кальция. Профилактикой стероидной гипокальциемии являются употребление достаточного количества пищевого кальция и назначение препаратов холекальциферола. В менопаузе или в андропаузе для увеличения абсорбции кальция в тонком кишечнике препаратом выбора будет альфакальцидол. Проводятся контроль общего анализа мочи и мокроты, посев на флору и чувствительность к антибиотикам.

**Выводы.** Таким образом, можно сформулировать следующие принципы назначения глюкокортикоидов у пациентов с COVID-19:

1. Строгое соблюдение показаний для назначения ГКС (развитие синдрома активации макрофагов и гемофагоцитарного лимфогистоцитоза у больных с тяжелым и критическим состоянием).

2. Вопрос о длительности применения высоких доз глюкокортикоидов регулируется лечащим врачом.

3. Своевременное начало снижения дозы ГКС при стабилизации состояния больного.

4. Постепенное снижение дозы ГКС во избежание развития синдрома «отмены», надпочечниковой недостаточности центрального генеза, симпатоадреналовых кризов.

5. Профилактика и лечение осложнений глюкокортикоидной терапии: питание с исключением легкоусваиваемых углеводов, употреблением пищевого кальция не менее 1000 мг/сутки; прием препаратов кальция и холекальциферола/альфакальцидола; контроль базального и постпрандиального уровня гликемии, альбумин-корректированного кальция крови, общего анализа мочи; прием препаратов кальция и холекальциферола необходимо продолжить и после выписки больного из стационара под контролем.

6. Коллегиальное ведение пациентов как в стационаре, так и в поликлинике инфекционистами, эндокринологами и врачами других специальностей.

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

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была

одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## Литература / References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
2. Verity R, Okell L, Dorigatti I. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20 (6): 669–677. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7
3. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.21) // М-во здравоохранения Российской Федерации. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 237 с. [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Vremennyye metodicheskie rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19); Versiya 13 (14.10.21) [Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus disease (COVID-19); Version 13 (14.10.21)]. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2021; 237 p. (In Russ.)].
4. Павлов Р.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., и др. Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях // Клиническая медицина. – 2020. – Т.98 (6). – С. 449–455. [Pavlov RE, Carenko SV, Sekinaeva AV, et al. Opyt primeneniya glyukokortikoidov i netakimaba pri lechenii bol'nyh s COVID-19 v ambulatornyh usloviyah [Experience with the use of glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 in outpatient settings]. *Klinicheskaya medicina [Clinical Medicine]*. 2020; 98 (6): 449–455. (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455
5. Adler KB, Fischer BM, Wright DT, et al. Interactions between respiratory epithelial cells and cytokines: relationships to lung inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 725: 128–145. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb00275.x
6. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (7): 1119–1124. DOI: 10.1136/ard.2008.092163
7. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. [Nasonov EL. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. *Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]*. Moskva: Geotar-Media [Moscow: Geotar-Media]. 2017; 464 p. (In Russ.)].
8. Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int J Clin Pract*. 2014; 68 (5): 633–638. DOI: 10.1111/ijcp.12359
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
10. Chen N, Zhou M, Dong X, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

11. *Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамылыга М.Л., и др.* Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2020. - №2 (22). - С. 85-89. [Zajcev AA, Goluhova EZ, Mamalyga ML, et al. Effektivnost' pul's-terapii metilprednizolonom u pacientov s COVID-19 [Efficacy of pulse therapy with methylprednisolone in patients with COVID-19]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2020; 2 (22): 85-89. (In Russ.)]. DOI: 10.36488/стас.2020.2.88-91
12. *Павлов Р.Е., Царенко Е.С., Секина А.В., и др.* Опыт применения глюкокортикоидов и нетакимаба при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях // Клиническая медицина. - 2020. - №98 (6). - С.451-454. [Pavlov RE, Carenko SV, Sekina AV, et al. Opyt primeneniya glyukokortikoidov i netakimaba pri lechenii bol'nyh s COVID-19 v ambulatornyh usloviyah [Experience with glucocorticoids and netakimab in the treatment of patients with COVID-19 in the outpatient setting]. Klinicheskaya medicina [Clinical Medicine]. 2020; 98 (6): 451-454. (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455
13. *Багешева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., и др.* Значение отдельных показателей клеточного состава слизистой бронхов для диагностики инфекционных заболеваний бронхолегочной системы // Медицинский альманах. - 2018. - № 2(53). - С. 33-37. [Bagisheva NV, Nesterova KI, Mordyk AV, et al. Znachenie otdel'nyh pokazatelej kletochnogo sostava slizistoj bronhov dlya diagnostiki infekcionnyh zabolevanij bronholegochnoj sistemy [The value of individual indicators of the cellular composition of the bronchial mucosa for the diagnosis of infectious diseases of the bronchopulmonary system]. Medicinskij al'manah [Medical almanac]. 2018; 2 (53): 33-37. (In Russ.)]. DOI: 616.235-018.7-076.5
14. *Christ-Crain M.* Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. J Crit Care. 2010; 14 (1): 203. DOI: 10.1186/cc8155
15. *Тодосенко Н.М.* Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов // Гены и клетки. - 2017. - Т. 12., № 1. - С.29-30. [Todosenko NM. Genomnye i negenomnye efekty glyukokortikoidov [Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids]. Geny i kletki [Genes and Cells]. 2017; 12 (1): 29-30. (In Russ.)]. DOI: 10.23868/201703003
16. *Борисова Е.О.* Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикостероидов // Лечебное дело. - 2007. - № 3. - С.20-23. [Borisova EO. Klinicheskaya farmakologiya parenteral'nyh form glyukokortikosteroidov [Clinical pharmacology of parenteral forms of glucocorticosteroids]. Lechebnoe delo [Medical business]. 2007; 3: 20-23. (In Russ.)]. File:///C:/Users/Downloads/klinicheskaya-farmakologiya-parenteralnyh-form-glyukokortikosteroidov.pdf
17. *Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г.* Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» // Вестник современной клинической медицины. - 2021. - Т. 14, вып. 6. - С.94-104. [Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Postkovidnyy sindrom: mul'tisistemnyye «defitsity» [Postcovid syndrome: multisystem «deficits»]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2021; 14 (6): 94-104. (In Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104
18. *Qian X, Droste SK, Gutiérrez-Mecinas M, et al.* Rapid release of corticosteroidbinding globulin from the liver restrains the glucocorticoid hormone response to acute stress. J Endocrinology. 2011; 152 (10): 3738-3748. DOI: 10.1210/en.2011-1008
19. *Древаль А.В., Комердус И.В., Будул Н.А., и др.* Проявления гиперкортицизма у больных на фоне короткого курса лечения системными глюкокортикоидами // Русский медицинский журнал. - 2017. - №22. - С.1603-1606. [Dreval' AV, Komerdus IV, Budul NA, et al. Proyavleniya giperkortitsizma u bol'nyh na fone korotkogo kursa lecheniya sistemnymi glyukokortikoidami [Manifestations of hypercorticism in patients on a short course of treatment with systemic glucocorticoids]. Russkij medicinskij zhurnal [The Russian Medical Journal]. 2017; 22: 1603-1606. (In Russ.)]. [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_32244010\\_49669930.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_32244010_49669930.pdf)
20. *Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О., и др.* Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний // Кардиология. - 2020. - Т.60 (2). - С. 155-164. [Averin EE, Nikitin AE, Pozdnyak AO, et al. Rezolyuciya ekspertnogo soveta. Prakticheskie aspekty diagnostiki i korrekcii kalij- i magnijdeficitnyh sostoyanij [Opinion of experts. Practical aspects of diagnosis and correction of potassium and magnesium deficiency conditions]. Kardiologiya [Cardiology]. 2020; 60 (2): 155-164. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n972
21. *Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Клепикова М.В.* Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 1. Лекарственно-индуцированная гипокалиемия // Русский медицинский журнал. - 2020. - Т.11. - С. 20-28. [Ostroumova OD, Pereverzev AP, Klepikova MV. Lekarstvenno-inducirovannyj deficit elektrolitov. Chast' 1. Lekarstvenno-inducirovannaya gipokaliemiya [Drug-induced electrolyte deficiency. Part 1. Drug-induced hypokalemia]. Russkij medicinskij zhurnal [The Russian Medical Journal]. 2020; 11: 20-28. (In Russ.)]. [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_44217212\\_50362069.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44217212_50362069.pdf)
22. *Громова О.А., Трошин И.Ю.* Магний и «болезни цивилизации» // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 800 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Magnij i «bolezni civilizacii» [Magnesium and the «diseases of civilization»]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2018; 800 p. (In Russ.)].
23. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р.* О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда // Кардиология. - 2016. - № 3. - С. 73-80. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Grishina TR. O synergizm kaliya i magniya v podderzhanii funkcii miokarda [On Synergism of Potassium and Magnesium in Maintenance of Myocardial Function]. Kardiologiya [Cardiology]. 2016; 3: 73-80. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.3.73-80>
24. *Sun H, Weaver CM.* Rising Trend of Hypokalemia Prevalence in the US Population and Possible Food Causes. J Am Coll Nutr. 2020; 1 (2): 1-7. DOI: 10.1080/07315724.2020.1765893
25. *Городецкий В.В., Талибов О.Б.* Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния // Москва: Медпрактика-М, 2003. - 44 с. [Gorodeckij VV, Talibov OB. Preparaty magniya v medicinskoj praktike [Magnesium preparations in medical practice]. Malaya enciklopediya magniya [Small Encyclopedia of Magnesium]. 2003; 44 p. (In Russ.)].
26. *Сычева Ю.А.* Роль коррекции дисбаланса макроэлементов в повышении эффективности лечения боль-

- ных гипертонической болезнью // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова. – 2012. - № 19(3). - С. 62–66. [Sycheva YuA. Rol' korrektsii disbalansa makroelementov v povyshenii effektivnosti lecheniya bol'nyh gipertonicheskoy bolezniyu [The role of correction of macronutrient imbalance in increasing the efficiency of treatment of hypertensive patients]. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni IP Pavlova [Scientific Notes of IP Pavlov Saint Petersburg State Medical University]. 2012; 19 (3): 62–66. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1607
27. Кроненберг Г.М., Мелмед М., Ларсен П.Р. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Серия «Эндокринология по Вильямсу» // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 208 с. [Kronenberg GM, Melmed M, Larsen PR. Zabolevaniya kory nadpocheknikov i endokrinnaia arterial'naya gipertenziya; Seriya «Endokrinologiya po Vil'yamsu» [Diseases of the adrenal cortex and endocrine arterial hypertension; Williams Endocrinology Series]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2010; 208 p. (In Russ.)].
  28. Никуфоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – № 10 (2). - С. 87-93. [Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYu et al. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty [New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects]. Arhivъ vnutrennej mediciny [Archive of Internal Medicine]. 2020; 10 (2): 87-93. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
  29. Ткачева О.Н., Котовский Ю.В., Алексанян Л.А., и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. - №19 (3). - С.131-137. [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novaya koronavirusnaya infektsiya SARS-CoV-2 u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta: osobennosti profilaktiki, diagnostiki i lecheniya. Soglasovannaya pozitsiya ekspertov Rossijskoj assotsiatsii gerontologov i geriatrov [New SARS-CoV-2 coronavirus infection in elderly and senile patients: specific features of prevention, diagnosis and treatment. Agreed position of experts of the Russian Association of Gerontologists and Geriatrics]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2020; 19 (3): 131-137. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2601
  30. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козинова Н.А., и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2 // Терапевтический архив. - 2020. - №92 (9). - С. 13-19. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Koziolova NA, et al. Soglasovannaya pozitsiya ekspertov Evrazijskoj assotsiatsii terapevtov po voprosam taktiki vedeniya pacientov s komorbidnoj patologiej, infitsirovannyh SARS-Cov-2 [Consensus position of Eurasian Therapeutic Association experts on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]. 2020; 92 (9): 13-19. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2601
  31. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. European Journal of Clinical Investigation. 2020; 50 (3): 299-303. DOI: 10.1111/eci.13209
  32. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections— more than just the common cold. JAMA. 2020; 323 (8): 707–708. DOI: 10.1001/jama.2020.0757
  33. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2020; 382 (19): 1787-1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
  34. 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2
  35. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. J of Diabetes Science and Technology. 2020; 14 (4): 813-821. DOI: 10.1177/1932296820924469
  36. Sathish T, Tapp ME, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. Diabetes Metabolism. 2021; 47 (2): 101204. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.10.002
  37. Aggarwal G, Lippi G, Lavie C, et al. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. J Diabetes. 2020; 12 (11): 851-855. DOI: 10.1111/1753-0407.13091
  38. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., и др. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β-клеток у пациентов с COVID-19 // Сахарный диабет. - 2020. - Т. 23. - №3. - С. 229-234. [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Sklyanik IA, et al. Giperglikemiya i vozmozhnye mekhanizmy povrezhdeniya β-kletok u pacientov s COVID-19 [Hyperglycemia and possible mechanisms of β-cell damage in patients with COVID-19]. Saharnyj diabet [Diabetes Mellitus]. 2020; 23 (3): 229-234. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12485
  39. Sanchis-Gomar F, Lavie C, Mehra M, et al. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. Mayo Clin. Proc. 2020; 95 (7): 1445-1453. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.006
  40. Шварц Г.Я. Витамин Д и D-гормон // Москва: Анахарсис, 2005. – 152 с. [Shvarc GYa. Vitamin D i D-gormon [Vitamin D and D-hormone]. Moskva: Anaharsis [Moscow: Anacharsis]. 2005; 152 p. (In Russ.)].
  41. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D - смена парадигмы // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 576 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D - smena paradigmy [Vitamin D - a paradigm shift]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2017; 575 p. (In Russ.)].

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКОЙ АНГИОМИОЛИПОМЫ ПОЧКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

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

**ХУЗИНА ЛИЛИЯ ФЛЮОРВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5025-2343; студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, тел. +7-922-502-36-32, e-mail: khuzina-l2013@yandex.ru

**МУЛЛАХМЕТОВ БУЛАТ АЛЬБЕРТОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0001-5393-2213; студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, тел. +7-987-067-36-78, e-mail: Butatik@mail.ru

**КИРЬЯНОВ НИКОЛАЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281, тел. +7-912-850-25-89, e-mail: kirnik@list.ru

**КУКЛИН ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧ**, врач-уролог, БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница», Россия, 426039, Ижевск, ул. Воткинское шоссе, 57, тел. +7-912-456-80-78, e-mail: kukdn@yandex.ru

**ЕРОХИН ОЛЕГ АЛЕКСАНДРОВИЧ**, врач-онколог, БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница», Россия, 426039, Ижевск, ул. Воткинское шоссе, 57, тел. +7-922-525-90-00, e-mail: erochin06@mail.ru

**Реферат. Введение.** Одним из редких сложных заболеваний в клинической практике является болезнь Бурневилля-Прингла (туберозный склероз). Это генетически-детерминированное полисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, одним из проявлений которого являются ангиомиолипомы почек. Ангиомиолипома – доброкачественная опухоль почек. Состоит из эпителиоидных, гладкомышечных клеток и жировой ткани и имеет обильную аномальную васкуляризацию. **Цель исследования** – проанализировать сложный клинический случай у пациента с гигантской ангиомиолипомой единственной почки. **Материал и методы.** Пациент С., 58 лет госпитализирован в экстренном порядке в урологическое отделение с жалобами на боль в левой поясничной области, в левой половине живота, примеси крови в моче. Проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. **Результаты и их обсуждение.** По данным спиральной компьютерной томографии почек с контрастированием обнаружено гигантское образование левой почки с нарушением ее архитектоники, с признаками кровоизлияния и сформировавшейся гематомой в верхней трети образования и геморрагическим пропитыванием нижней его половины. Было назначено оперативное лечение, в ходе которого выполнены эмболизация сегментарных артерий левой почки, селективная ангиография левой почечной артерии, тотальная нефрэктомия слева с благополучным исходом. **Выводы.** Из рассмотренного клинического случая, следует отметить, что несмотря на доброкачественный характер ангиомиолипомы почки опухоль достигла гигантских размеров вследствие позднего обращения пациента из-за сопутствующей олигофрении. В связи с этим запоздалая диагностика привела к жизнеугрожающим осложнениям, требующим незамедлительного принятия решений. Данное клиническое наблюдение показывает успешность выбранной хирургической тактики в виде радикальной операции, позволившей сохранить жизнь пациента с редким заболеванием. Пациент выписан на амбулаторное наблюдение уролога и нефролога с проведением регулярного гемодиализа, мониторинга лабораторных и инструментальных методов исследования. Больной поставлен в лист ожидания на пересадку почки в специализированных центрах России.

**Ключевые слова:** гигантская ангиомиолипома почки, болезнь Бурневилля-Прингла.

**Для ссылки:** Особенности диагностики и лечения гигантской ангиомиолипомы почки (клинический случай) / С.Н. Стяжкина, Л.Ф. Хузина, Б.А. Муллахметов, [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.110—116. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).110-116

## SPECIAL ASPECTS OF GIANT RENAL ANGIOMYOLIPOMA DIAGNOSIS AND TREATMENT (CLINICAL CASE)

**SVETLANA N. STYAZHKINA**, ORCID ID: 0000-0001-5787-8269; D. Med. Sci., professor of the Department of surgery of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunarov str., 281, tel. +7-950-820-51-10, e-mail: sstazkina064@gmail.com

**LILIYA F. KHUZINA**, ORCID ID: 0000-0001-5025-2343; 6th year student of faculty of general medicine of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunarov str., 281, tel. +7-922-502-36-32, e-mail: khuzina-l2013@yandex.ru

**BULATA. MULLAKHMETOV**, ORCID ID: 0000-0001-5393-2213; 6th year student of faculty of general medicine of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunarov str., 281, tel. +7-987-067-36-78, e-mail: Butatik@mail.ru

**NIKOLAY A. KIRYANOV**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of pathological anatomy of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunarov str., 281, tel. +7-912-850-25-89, e-mail: kirnik@list.ru

**DMITRY N. KUKLIN**, urologist, First Republic Clinical Hospital, Russia, 426039, Izhevsk, Votkinskoye Shosse St., 57, tel. +7-912-456-80-78, e-mail: kukdn@yandex.ru

**OLEG A. EROKHIN**, oncologist, First Republic Clinical Hospital, Russia, 426039, Izhevsk, Votkinskoye Shosse St., 57, tel. +7-922-525-90-00, e-mail: erochin06@mail.ru

**Abstract. Introduction.** One of the rare complex diseases in clinical practice is Bourneville-Pringle disease (tuberous sclerosis). It is a genetically determined polysystemic disease with an autosomal dominant type of inheritance, one of the manifestations of which are renal angiomyolipomas. Angiomyolipoma is a benign kidney tumor. It consists of epithelioid, smooth muscle cells and adipose tissue and has abundant abnormal vascularization. **Aim.** We analyze a complex clinical case in a patient with a giant angiomyolipoma of a single kidney. **Material and methods.** Patient S., 58 years old, was urgently admitted to the urology department. The patient complained of pain in the left lumbar region, in the left half of the abdomen, blood impurities in the urine. General clinical, laboratory and instrumental research tools were conducted. **Results and discussion.** According to the spiral CT of the kidneys with contrasting, in the left kidney a giant mass with a violation of its architectonics, with signs of hemorrhage and a formed hematoma in the upper third of the mass and hemorrhagic impregnation of its lower half was found. Surgical treatment was prescribed, during which embolization of the segmental arteries of the left kidney, selective angiography of the left renal artery, total nephrectomy on the left with a successful outcome were performed. **Conclusion.** On the basis of the given clinical case, it should be concluded that despite the benign nature of the renal angiomyolipoma, the tumor has reached gigantic sizes due to the late treatment of the patient caused by concomitant oligophrenia. In this regard, the late diagnosis has led to life-threatening complications that required immediate decision-making. The given clinical observation shows the success of the chosen surgical tactics in the form of a radical operation that allowed saving the life of the patient with a rare disease. The patient was discharged from the hospital for outpatient follow-up by an urologist and a nephrologist. Regular hemodialysis, monitoring with the help of laboratory and instrumental research tools are prescribed. The patient was put on the waiting list for renal transplantation in specialized centers in Russia.

**Keywords:** giant angiomyolipoma of the kidney, Bourneville-Pringle disease.

**For reference:** Styazhkina SN, Khuzina LF, Mullakhmetov BA, Kiryanov NA, Kuklin DN, Erokhin OA. Special aspects of giant renal angiomyolipoma diagnosis and treatment (clinical case). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 110—116. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).110-116

**Введение.** Одним из редких сложных заболеваний в клинической практике является болезнь Бурневилля-Прингла (туберозный склероз). Это генетически-обусловленное полисистемное заболевание с типом наследования признака, осуществляемого доминантными аллелями аутосомного гена, которое характеризуется системным поражением внутренних органов, проявляющимся образованием доброкачественных опухолей (ангиомиолипома почек и гамартома легких), кожи в форме гипопигментных пятен, ангиофибром лица, участков «шагреновой кожи», околоногтевых фибром, фиброзных бляшек, нервной системы в виде судорожных приступов, задержки умственного развития, расстройств аутистического спектра, костей, глаз в виде гамартмы сетчатки и зрительного нерва, изменениями головного мозга в виде субэпендимальных узлов и аномалии белого вещества мозга [1, 2, 3, 4, 5].

Причиной патологии является генетический дефект, мутация, генов TSC1 или TSC. При мутации данных генов нарушается синтез белков: гемартина и туберина. В норме эти белки контролируют активность mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1), влияя на пролиферацию, рост и размер клеток. При туберозном склерозе из-за мутационных изменений в генах нарушается функции кодируемых ими белков, что ведет к гиперактивации каскада mTORC1, это вызывает неконтролируемый рост и деление клеток [4, 5, 6, 7].

Наиболее типичными нарушениями со стороны почек являются ангиомиолипомы и кисты. Ангиомиолипома (АМЛ) – доброкачественная опухоль, развивается из мезенхимальных клеток, чаще всего поражает почки. Опухоль состоит из эпителиоидных, гладкомышечных клеток и жировой ткани и имеет обильную аномальную васкуляризацию. Компонен-

ты представлены в различных соотношениях [5, 8, 9, 10, 11]. Выделяют 2 клинические формы: АМЛ, сочетающая с туберозным склерозом – 20% всех случаев АМЛ, при этом опухоль носит двусторонний и множественный характер поражения, характеризуется быстрыми темпами роста, и самостоятельная форма - 80% [5, 9, 10, 11, 12, 13]. Частота заболеваемости составляет 0,3-3%. Чаще всего встречается у женщин, что позволяет допустить гормональную роль в развитии заболевания [3, 5, 6, 8, 9, 12].

Часто АМЛ протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при УЗИ и СКТ почек, что очень характерно для туберозного склероза. Основные клинические проявления опухоли: боль в области поясницы и боковой области живота, гематурия, обнаружение образования при пальпации, повышение артериального давления. Течение АМЛ может осложниться внутрпочечным кровотечением или кровоизлиянием в паранефральную клетчатку, сдавлением соседних органов при больших размерах опухоли [3, 5, 8, 9, 11, 12].

Лечебная тактика зависит от размеров АМЛ почки, опухоль менее 4см подлежит наблюдению в динамике, более 4 см в связи высоким риском кровотечения требует хирургического вмешательства. При этом оперативное лечение должно быть нацелено на сохранение органа, но не всегда есть возможность следовать этому принципу, особенно при гигантских АМЛ почки, размер которых превышает 10 см в диаметре [1, 3, 8, 10].

**Цель исследования** – разобрать сложный клинический случай у пациента с гигантской АМЛ единственной почки.

**Материал и методы.** Работа выполнена на базе урологического отделения БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижев-

ска. Проведены общий осмотр, лабораторно-инструментальные исследования.

**Результаты и их обсуждение.** Пациент С., 58 лет был госпитализирован в экстренном порядке 17.05.2021 в урологическое отделение БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевска с жалобами на боль в левой поясничной области, в левой половине живота, примеси крови в моче, общую слабость, повышение температуры тела до 38°C. Заболел остро, 17.05.2021 появилась кровь в моче, боль в поясничной области слева, обморочное состояние. Вызвал бригаду скорой медицинской помощи, доставлен в дежурную урологию.

На момент поступления: состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы бледные, чистые. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Перкуторный звук легочной. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС 94 уд/мин, АД 85/60 мм рт. ст. Локальный статус: живот мягкий, пальпировалось образование, занимающее левую половину верхнего и среднего этажа брюшной полости и забрюшинного пространства, при этом отмечалась болезненность и напряжение брюшной стенки. Симптом Щеткина-Блюмберга, симптом Пастернацкого слева, симптом Воскресенского (симптом «рубашки»), симптом сотрясения слева положительные.

Из анамнеза: в августе 2020 года оперирован по экстренным показаниям ГKB №9 с диагнозом: ангиомиолипома правой почки. Разрыв ангиомиолипомы. Отмечена сопутствующая патология в виде врожденного слабоумия. Прием наркотических средств и психотропных веществ – не отрицал. Операции: нефрэктомия справа (2020г.), паховая грыжа справа (2011г.).

Данные лабораторных исследований: клинический анализа крови (КАК) от 17.05.2021: эритроциты –  $2,14 \times 10^{12}/л$ , гематокрит – 20,1%, лейкоциты –  $6,5 \times 10^9 /л$ , тромбоциты –  $149 \times 10^9 /л$ , гемоглобин – 69 г/л, СОЭ – 43 мм/ч. Заключение:

анемия, повышение СОЭ. Биохимический анализ крови (БАК) от 17.05.2021: общий белок – 54 г/л, альбумины – 32,9 г/л, глобулины – 21,1 г/л, общий билирубин – 11,8 мкмоль/л, креатинин – 221,1 мкмоль/л, мочевины – 11,4 ммоль/л, глюкоза – 9,44 ммоль/л, калий – 4,76 ммоль/л, натрий – 139,8 ммоль/л, кальций – 1,1 ммоль/л. Заключение: гипопропротеинемия. Коагулограмма от 17.05.2021: АЧТВ – 33,7 сек, фибриноген – 2,37 г/л, ПВ-11,0 сек., МНО – 0,95. Общий анализ мочи (ОАМ) от 17.05.2021: цвет – красный, прозрачность – мутная, эритроциты – сплошь. Заключение: макрогематурия. РНК коронавируса COVID-19 методом ПЦР: не выявлено.

Пациенту была проведена СКТ почек и верхних мочевыводящих путей с внутривенным болюсным контрастированием (раствором омниопака 300 мг/мл): правая почка не дифференцировалась (состояние после операции (СПО) нефрэктомия). На уровне типичного расположения левой почки в левом фланке определялась неправильной формы образование гетерогенной плотности общими размерами 324x160x167 мм, с обширными участками жировой плотности, на уровне Th11-L3 (в верхней трети образования) в пределах данного образования определялась структура размерами 112x104x98мм, плотностью порядка +49HU - +69HU (соответствовала крови), объемом 510 куб.см. Также в пределах жирового компонента образования определялись многочисленные фиброзные тяжи (в нижней половине образования), перемежающиеся с участками геморрагического пропитывания и ограниченными скоплениями крови. Типичная паренхима почки, чашечно-лоханочная система не дифференцировалась. Селезенка, петли кишечника, поджелудочная железа, желудок дислоцированы кпереди. За пределами образования левой почки в брюшной полости и в полости малого таза жидкость не определялась (рис. 1).



Рис. 1. СКТ почки: фронтальная проекция. Гигантская почка в левом фланке (выделена красным контуром)  
Fig. 1. Spiral CT of the kidney: frontal projection. Giant kidney in the left flank (highlighted in red outline)

Вследствие тяжелого состояния, обусловленного кровопотерей, пациент был переведен в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ). При осмотре дежурным врачом-реаниматологом: сознание ясное, кожные покровы бледно-розовые. Дыхание спонтанное, при аускультации во всех отделах прослушивалось жесткое дыхание, хрипов нет. SpO<sub>2</sub> = 95% на атмосферном воздухе. Гемодинамика: артериальное давление (АД) = 70/40 мм рт.ст, пульс – 70 уд/мин, ритмичный. Локальный статус: живот мягкий, болезненный в левой половине брюшной стенки и поясничной области.

Была проведена интенсивная медикаментозная терапия: раствор Рингера 500 мл внутривенно (в/в) капельно, транексамовая кислота 750 мг в/в капельно, разведенная в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида, цефоперазон-сульбактам 2,0 в/в капельно, разведенный в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия, метонидазол 500 мг в/в капельно, фамотидин 20 мг в/в, кеторолак 30 мг в/в, ондансетрон 4 мг в/в струйно, гемотрансфузия эритроцитарной массы. В связи с экстренной ситуацией и состоявшегося внутривисочечного кровотечения был приглашен эндоваскулярный хирург с проведением последующей эмболизацией сегментарных артерий левой почки и селективной ангиографией левой почечной артерии. С помощью катетера СВ1 на проводнике Teguto 0,35" селективно катетеризирована левая почечная артерия. В артерию левой почки в область ворот заведены металлические спирали MWCE-35-14-6 nester в количестве 5шт, MWCE-35-10-5 в количестве 2шт + эмболизационные микрочастицы. Контрольная ангиография – результат удовлетворительный, стаз в левой почечной артерии. Система проводников и катетеров удалена, интрадьюсер в общей бедренной артерии (ОБА) промыт. Контрольная ангиография через интрадьюсер подвздошно-бедренного сегмента справа. Интрадьюсер на уровне нижней трети головки бедренной кости, в просвете ОБА справа, кровоток по подвздошно-бедренному сегменту сохранен, магистральный. Экстравазии нет. Интрадьюсер промыт, удален. Гемостаз мануальный в течение 5 мин. Наложена давящая повязка на место пункции ОБА. Пульсация на правой подколенной артерии сохранена.

Дальнейшее динамическое наблюдение и лечение в условиях ПРИТ. По УЗИ в динамике через 1 час после операции нарастание гематомы не наблюдалось. Состояние оставалось тяжелым, обусловленное олигоанурией, кровопотерей. АД = 110/70 мм рт.ст., пульс 72 уд/мин.

Для последующего ведения пациента был созван консилиум с участием врачей-урологов, онкологов, по итогу которого, после проведенной интенсивной медикаментозной терапии, учитывая размеры образования, риск повторного кровотечения и жизнеугрожающее состояние, запланировано второе оперативное вмешательство в виде радикальной операции: нефрэктомия.

Повторная гемотрансфузия эритроцитарной массы. Протокол операции: под эндотрахеальным

наркозом после обработки операционного поля с соблюдением правил асептики и антисептики выполнена срединная лапаротомия. При вскрытии брюшной полости обнаружен массивный спаечный процесс. Тупым и острым путем спайки пересечены. Вскрыто забрюшинное пространство, при этом по всей левой половине забрюшинного пространства находится объемное образование – почка размерами 32,4x16,0x16,7см, занимающая верхний и средний этаж забрюшинного пространства. Тупо, остро выделена левая почка (над ней распластана ободочная и нисходящая кишки, органы смещены вправо за счет объемного образования левой почки) с околопочечной клетчаткой. Выделена почечная ножка. Раздельно наложены лигатуры на почечные артерию и вену (по две на проксимальный и дистальный концы сосудов соответственно и пересечены между ними). На мочеточник наложены две клипсы, который пересечен между ними. Оставшееся ложе коагулировано с последующим наложением гемостатической губки тахакомб для проведения тщательного гемостаза. Брюшная полость санирована водным хлоргексидином до чистых вод. Брюшная полость и забрюшинное пространство дренированы полихлорвиниловыми трубками. Дренирование ложа почки. Швы на лапаротомную рану. Швы на кожу. После проведенного оперативного вмешательства хирургами произведен разрез макропрепарата, обнаружена опухоль размерами 32,4x16,0x16,7см. Опухоль имела желтый вид с многочисленными очагами кровоизлияний. Для верификации диагноза почка с опухолью направлена на гистологическое исследование. Кровопотеря 293 мл.



Рис. 2. Макропрепарат удаленной почки  
Fig. 2. Gross specimen of the removed kidney

Гистологическое описание опухоли (рис. 3-7): АМЛ состояла из трех компонентов. Мышечный компонент был представлен веретенообразными клетками с вытянутыми ядрами (рис.3,6). Наряду с ними располагались округлые клетки – липоциты, составляющие жировой компонент (рис.3,4). Опухоль имела обильную аномальную васкуляризацию, наблюдались многочисленные извитые кровеносные сосуды. Имелись участки с содержанием гемосидерина, что указывало на наличие кровоизлияния (рис.4). Граница опухоли четкая (рис.5). В эпителии почечных канальцев обнаруживалась белковая дистрофия. Помимо новообразованных клеток имелись участки неизменной почечной ткани (рис.7).

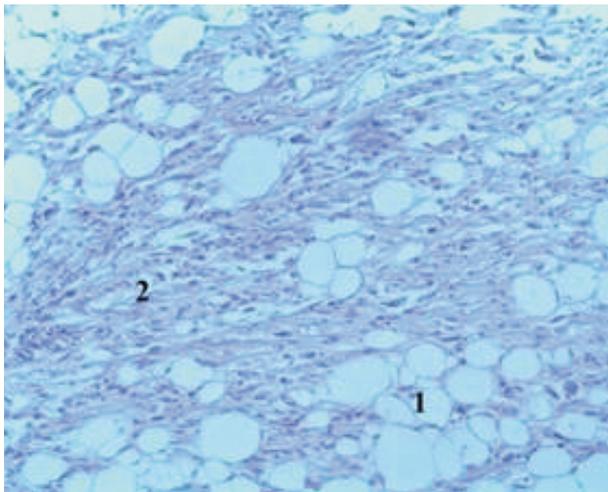


Рис. 3. АМЛ почки. Участок опухоли с жировыми клетками (1) и гладкомышечными клетками (2).

Окраска Гематоксилином и эозином. X 200

Fig. 3. Renal AML. A tumor site with fat cells (1) and smooth muscle cells (2). Staining with Hematoxylin and eosin. X 200

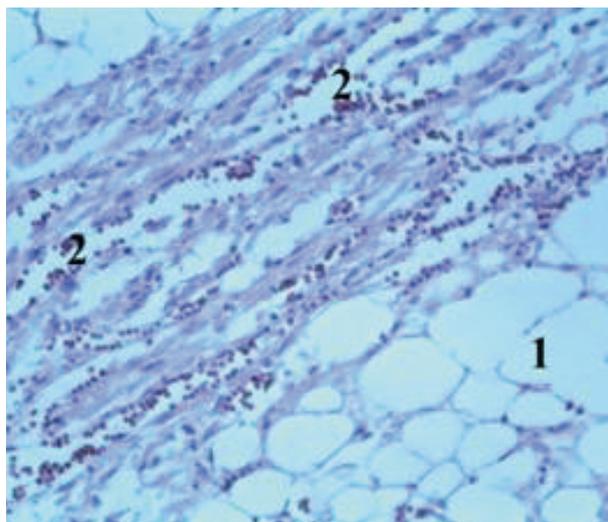


Рис. 4. АМЛ почки. Участок опухоли с жировыми клетками (1) и кровеносными сосудами (2).

Окраска Гематоксилином и эозином. X 200

Fig. 4. Renal AML. A tumor site with fat cells (1) and blood vessels (2). Staining with Hematoxylin and eosin. X 200

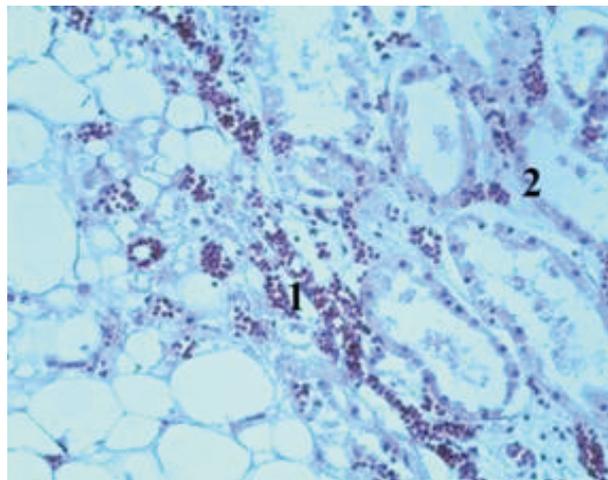


Рис. 5. Граница опухоли (1) с тканью почки (2).

Окраска Гематоксилином и эозином. X 200

Fig. 5. The border of the tumor (1) with the kidney tissue (2). Staining with Hematoxylin and eosin. X 200

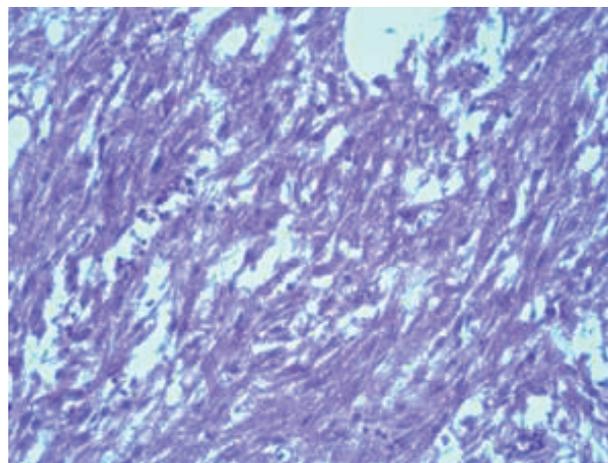


Рис. 6. Участок опухоли с гладкомышечными элементами. Окраска Гематоксилином и эозином. X 200

Fig. 6. A tumor site with smooth muscle elements. Staining with Hematoxylin and eosin. X 200

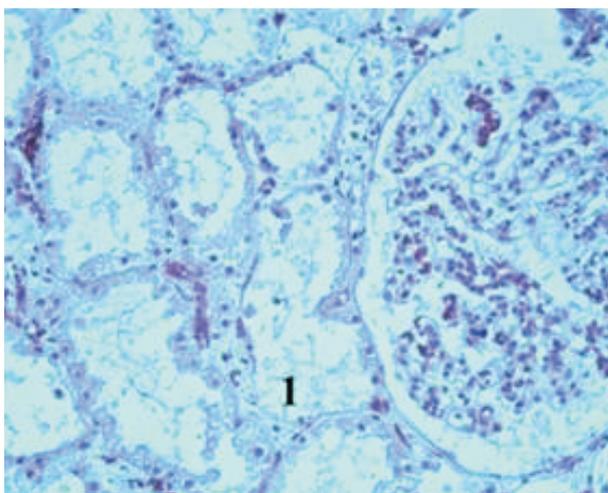


Рис. 7. Ткань почки с явлениями дистрофии почечных канальцев (1). Окраска Гематоксилином и эозином. X 400

Fig. 7. Kidney tissue with the phenomena of renal tubule dystrophy. Staining with Hematoxylin and eosin. X 400

Клинический диагноз: Ангиомиолипома единственной левой почки. Разрыв ангиомиолипомы. Забрюшинная гематома. Геморрагический шок 2 стадии. Постгеморрагическая анемия.

На 2-ые сутки после операции были проведены контрольные исследования. На УЗИ почек от 19.05.2021 состояние после 2-х сторонней нефрэктомии; наличие «следов» жидкости в брюшной полости; левостороннего гемоторакса. На КТ органов брюшной полости (ОБП) от 19.05.2021 физиологические постоперационные изменения в ложе левой почки. На обзорной рентгенографии ОБП от 19.05.2021 постоперационное скопление воздуха в брюшной полости и в забрюшинном пространстве. На момент исследования данных за острую патологию ОБП не выявлено. Данные лабораторных исследований: КАК от 19.05.2021: эритроциты –  $2,42 \times 10^{12}/л$ , гематокрит – 22,4%, лейкоциты –  $4,5 \times 10^9 /л$ , тромбоциты –  $119 \times 10^9 /л$ , гемоглобин – 73 г/л. БАК от 19.05.2021: общий билирубин – 11,8 мкмоль/л, креатинин – 466,56 мкмоль/л, мочевины – 12,95 ммоль/л, калий – 4,7 ммоль/л, натрий – 137 ммоль/л. Коагулограмма от 19.05.2021: АЧТВ – 34,3 сек, фибриноген – 5,2 г/л, ПТИ-97%, ПВ-13,6 сек., МНО – 1,05.

Эффективность оперативного лечения была достигнута в два этапа. На первом этапе путем эмболизации сегментарных артерий левой почки. На втором этапе путем тотальной нефрэктомии. На следующий день после оперативного вмешательства пациент был переведен на этапный гемодиализ с целью заместительной почечной терапии. Рана зажила первичным натяжением. Выписан из отделения через 7 дней на этап амбулаторного лечения и наблюдения с рекомендациями: проведение гемодиализа 3 раза в неделю, динамическое наблюдение нефролога, терапевта, психиатра и эндокринолога. Пациент поставлен в лист ожидания для проведения последующей трансплантации почки.

Выводы. Из рассмотренного клинического случая, следует отметить, что несмотря на доброкачественный характер АМЛП почки, опухоль достигла гигантских размеров вследствие позднего обращения пациента из-за тяжелой степени олигофрении. В связи с этим запоздалая диагностика привела к жизнеугрожающим осложнениям, требующие незамедлительного принятия решений. Данное клиническое наблюдение показывает успешность выбранной хирургической тактики в виде радикальной операции, позволившей сохранить жизнь пациента с редким заболеванием. Для дальнейшей жизни пациента рекомендовано проведение регулярного гемодиализа и последующее направление в специализированный центр для трансплантации почки.

**Прозрачность исследования.** Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» 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 разра-

ботке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование. Пациент дал согласие на публикацию статьи, основанной на его клиническом случае, с научной целью.

## Литература / References

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гурарий Л.Л. [и др.]. Гигантские ангиомиолипомы почек как проявление болезни Бурневилля—Прингла // Онкоурология. – 2011. – Т. 7, № 3. – С.132-135. [Matveev VB, Volkova MI, Gurarij LL, et al. Gigantskie angiomiolipomy почек как проявление болезни Burnevillya—Pringla [Giant renal angiomyolipomas as a manifestation of bourneville-pringle disease]. Onkourologiya [Cancer Urology]. 2011; 7 (3): 132-135. (In Russ.)].
2. Краснова Н.В., Гималиева Г.Г., Сеницына Л.Г. Клинический случай туберозного склероза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 2. – С.56-60. [Krasnova NV, Gimaliyeva GG, Sinicyna LG. Klinicheskij sluchaj tuberoznogo skleroza [Case report on tuberous sclerosis]. Vestnik dermatologii i venerologii [Vestnik dermatologii i venerologii]. 2021; 97 (2): 56-60. (In Russ.)].
3. Базеев В.В., Гегенава Б.Б., Сташук Г.А. [и др.]. Успешная резекция почки у пациентки с разрывом ангиомиолипомы с предварительным выполнением суперселективной эмболизации почечных сосудов // Анналы хирургии. – 2018. – Т. 23, № 4. – С.239-246. [Bazaev VV, GegenaVA BB, Stashuk GA, et al. Uspeshnaya rezekciya pochki u pacientki s razryvom angiomiolipomy s predvaritel'nym vypolnieniem superselektivnoj embolizacii pochechnyh sosudov [Successful kidney resection in a patient with angiomyolipoma rupture with preliminary superselective embolization of renal vessels]. Annaly hirurgii [Annals of Surgery]. 2018; 23 (4): 239-246. (In Russ.)].
4. Ольшанская А.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Поражение органа зрения у больных с туберозным склерозом (обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. – 2016. – Т. 11, № 4. – С.27-32. [Ol'shanskaya AS, Shnayder NA, Dmitrenko DV. Porazhenie organa zreniya u bol'nyh s tuberoznym sklerozom (obzor literatury) [Lesions of vision organ in patients with tuberous sclerosis (review of literature)]. Russkij zhurnal detskoj nevrologii [Russian Journal of Child Neurology]. 2016; 11 (4): 27-32. (In Russ.)].
5. Vos N, Oyen R. Renal Angiomyolipoma: The Good, the Bad, and the Ugly. Journal of the Belgian Society of Radiology. 2018; 102(1), 41: 1-9.
6. Под ред. М.Ю. Дорофеева. Туберозный склероз. Диагностика и лечение: Руководство для врачей // М.: АДАРЕ, 2017. – 287 с. [Dorofeeva MYu, ed. Tuberoznyj skleroz; Diagnostika i lechenie: Rukovodstvo dlya vrachej [Tuberous sclerosis; Diagnosis and treatment: A Guide for doctors]. Moskva: ADARE [Moscow: ADARE]. 2017; 287 p. (In Russ.)].
7. Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Пивоварова А.М. [и др.]. Таргетная терапия туберозного склероза // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С.106-112. [Belousova ED, Vloda-vets DV, Pivovarova AM, et al. Targetnaya terapiya tuberoznogo skleroza [Targeted therapy for tuberous sclerosis complex]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2016; 61 (5): 106-112. (In Russ.)].

8. *Хвастунов Р.А., Мозговой П.В., Земцов Р.В., [и др.]. Эндovasкулярное и хирургическое лечение ангиомиолипомы почки, осложненной кровотечением // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2017. – №1. – С.45-47. [Hvastunov RA, Mozgovej PV, Zemcov RV, et al. Endovaskulyarnoe i hirurgicheskoe lechenie angiomiolipomy pochki, oslozhennoj krovotечением [Endovascular and surgical treatment of renal angiomyolipoma complicated by bleeding]. Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal [Volgograd Scientific and Medical Journal]. 2017; 1: 45-47. (In Russ.)].*
9. *Серёгин И.В., Филимонов Е.А. Ангиомиолипома почки: описание клинического случая // Онкоурология. – 2008. – Т. 4, № 3. – С.73-74. [Seryogin IV, Filimonov EA. Angiomiolipoma pochki: opisaniye klinicheskogo sluchaya [Renal angiomyolipoma: clinical case description]. Onkourologiya [Cancer Urology]. 2008; 4(3): 73-74. (In Russ.)].*
10. *Ядренцева С.В., Нуднов Н.В., Гасымов Э.Г. Гигантская ангиомиолипома почки на примере клинических наблюдений // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102, № 5. – С.304-310. [Yadrentseva SV, Nudnov NV, Gasyimov EG. Gigantskaya angiomiolipoma pochki na primere klinicheskikh nablyudeniy [Giant renal angiomyolipoma by the example of clinical cases]. Vestnik rentgenologii i radiologii [Journal of radiology and nuclear medicine]. 2021; 102 (5): 304-310. (In Russ.)].*
11. *Bouaziz H, Ghalleb M, Tounsi N, et al. A renal angiomyolipoma with a challenging presentation: a case report. J Med Case Reports. 2021; 15 (1), 477: 1-5.*
12. *Каприн А.Д., Костин А.А., Федотов Е.В., [и др.]. Ангиомиолипома почки (описание клинического случая) // Онкоурология. – 2013. – Т. 9, № 1. – С.77-81. [Kaprin AD, Kostin AA, Fedotov EV, et al. Angiomiolipoma pochki (opisaniye klinicheskogo sluchaya) [Renal angiomyolipoma (a case report)]. Onkourologiya [Cancer Urology]. 2013; 9 (1): 77-81. (In Russ.)].*
13. *Илюхин В.Г. Разрыв ангиомиолипомы почки в родах // Вестник хирургии Казахстана. – 2011. – № 3. – С. 65. [Ilyuhin VG. Razryv angiomiolipomy pochki v rodah [Rupture of renal angiomyolipoma in childbirth]. Vestnik hirurgii Kazahstana [Annals of Kazakhstan Surgery]. 2011; 3: 65. (In Russ.)].*

## ОСОБЕННОСТИ ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ КРЫЛОВИДНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО ПРОСТРАНСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ БЛОКАД НЕРВОВ И ДРУГИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

**КУШТА АННА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID 0000-0001-8994-2560, ResearcherID Web of Science: ABD-3103-2021, Scopus Author ID 57221911793, канд. мед. наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, индекс 21000, e-mail: dr\_anna9@ukr.net

**ШУВАЛОВ СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ**, ORCID 0000-0001-5052-680x, Researcher ID AАН-7928-2019, Scopus Author ID 57221908074, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, индекс 21000, e-mail: surgeon.shuvalov@gmail.com

**Реферат. Введение.** Область крыловидно-нижнечелюстного пространства является анатомическим образованием, довольно часто подвергаемым хирургическим вмешательствам (блокады нижнечелюстного нерва и его ветвей, операции при гнойных процессах, травмах). Среди осложнений данных хирургических вмешательств отмечаются контрактуры нижней челюсти, невриты нижнеальвеолярного и язычного нервов, неудачи обезболивания при проведении блокад этих нервов. **Цель исследования** – анализ данных литературы и анатомических препаратов крыловидно-нижнечелюстного пространства для учета различных вариантов расположения нервов и сосудов при блокадах и операциях. **Материал и методы.** Проведен анализ литературы и собственных анатомических исследований 8 препаратов глубоких отделов головы человека. **Результаты и их обсуждение.** Крыловидно-нижнечелюстное пространство имеет довольно сложное топографо-анатомическое строение. Его анатомические структуры подвижны вместе с нижней челюстью и, соответственно, адаптированы к данным условиям в виде извилистого хода нервов и сосудов, что предотвращает их растяжение, напряжение, травмирование. Эти особенности необходимо учитывать при проведении хирургических вмешательств, блокад чувствительных и двигательных нервов в данной области. Пространственное восприятие расположения анатомических структур крыловидно-нижнечелюстного пространства облегчается при описании их относительно латеральной и медиальной мышц. **Выводы.** Топографо-анатомическое строение крыловидно-нижнечелюстного пространства является переменным и сложным, что необходимо учитывать при проведении блокад нервов, диагностике, проведении операций при гнойных процессах и травматических повреждениях. Крыловидно-нижнечелюстное пространство, связанное непосредственно с окологлоточным, следует рассматривать также, как часть ротового отдела глотки сообщаемого с основанием черепа и шей.

**Ключевые слова:** крыловидно-нижнечелюстное пространство, нервы, мышцы, анестезии, операции.

Для ссылки: Кушта, А.А. Особенности топографо-анатомического строения крыловидно-нижнечелюстного пространства, влияющие на эффективность проведения блокад нервов и других хирургических вмешательств (клиническая лекция) / А.А. Кушта, С.М. Шувалов // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С. 117—123. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).117-123

## FEATURES OF THE TOPOGRAPHIC-ANATOMIC STRUCTURE OF THE PERILOUS-LOWER MANDIBULAR SPACE AFFECTING THE EFFICIENCY OF NERVEBLOCKADES AND OTHER SURGICAL INTERVENTIONS

**KUSHTA ANNA O.**, ORCID ID: 0000-0001-8994-2560 PhD, Associate Professor of the Department of surgical dentistry and maxillofacial surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**SHUVALOV SERGIY M.**, ORCID ID: 0000-0001-5052-680xMD, Professor, Head of surgical dentistry and maxillofacial surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Abstract. Introduction.** The region of the pterygo-mandibular space is an anatomical formation that is quite often subjected to surgical interventions (blockade of the mandibular nerve and its branches, operations for purulent processes, injuries). Among the complications of these surgical interventions, there are contractures of the lower jaw, neuritis of the lower alveolar and lingual nerves, and failure of anesthesia during blockades of these nerves. **The purpose of the study** was to analyze literature data and anatomical preparations of the pterygo-mandibular space, to take into account different options for the location of nerves and blood vessels during blockades and operations. **Material and methods.** The analysis of the literature and our own anatomical studies of 8 preparations of the deep parts of the human head was carried out. **Results and discussion.** The pterygo-mandibular space has a rather complex topographic and anatomical structure. Its anatomical structures are mobile along with the lower jaw and, accordingly, are adapted to these conditions in the form of a tortuous course of nerves and blood vessels, which prevents their stretching, tension, and injury. These features must be taken into account when performing surgical interventions, blockades of sensory and motor nerves in this area. Spatial perception of the location of the anatomical structures of the pterygo-mandibular space is facilitated by

describing them relative to the lateral and medial muscles. **Conclusions:** The topographic and anatomical structure of the pterygo-mandibular space is variable and complex, which must be taken into account when performing nerve blocks, diagnostics, operations for purulent processes and traumatic injuries. The pterygo-mandibular space, connected directly with the peripharyngeal, should also be considered as part of the oral pharynx communicating with the base of the skull and neck.

**Keywords:** pterygo-mandibular space, nerves, muscles, anesthesia, operations.

**For reference:** Kushta AA, Shuvalov SM. Features of the topographic-anatomic structure of the periholous-lower mandibular space affecting the efficiency of nerveblocks and other surgical interventions. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 117—123. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).117-123

**Актуальность.** Область крыловидно-нижнечелюстного пространства является анатомическим образованием, довольно часто подвергаемым хирургическим вмешательствам (блокады нижнечелюстного нерва и его ветвей, операции при гнойных процессах, травмах). Среди осложнений данных хирургических вмешательств отмечаются контрактуры нижней челюсти, невриты нижеальвеолярного и язычного нервов, неудачи обезболивания при проведении блокад этих нервов. Так, пост инъекционные неврологические нарушения после мандибулярной анестезии наблюдаются в соотношении 1 на 20000 случаев блокад [1, 2].

**Материал и методы.** Проведен анализ литературы и собственных анатомических исследований 8 препаратов глубоких отделов головы человека.

**Результаты исследования.** Границами крыловидно-нижнечелюстного пространства являются следующие анатомические образования: наружная – внутренняя поверхность ветви нижней челюсти, внутренняя – наружная поверхность медиальной крыловидной мышцы, верхняя – межкрыловидная фасция, нижняя – граница сухожилия внутренней крыловидной мышцы, сзади – пространство частично прикрыто околоушной железой, спереди – представлено щечно-глоточным швом и щечной мышцей.

Описывая внутреннюю и верхнюю границы крыловидно-нижнечелюстного пространства необходимо более подробно остановиться на анатомии важных фасций и связок, что в литературе по челюстно-лицевой хирургии часто опускается. Так, межкрыловидная фасция, объемное представление которой обычно затруднено, начинается на основании черепа от каменисто-барабанной щели, ости клиновидной кости, медиальных краев остистого и овальных отверстий и прикрепляется к латеральной пластинке крыловидного отростка. Фасция отделяет латеральную крыловидную мышцу и нижнечелюстной нерв от медиальной крыловидной мышцы, межкрыловидное пространство от окологлоточного. В передне-нижнем отделе фасция тонкая и фиксируется к крыловидно-нижнечелюстной связке (lig. pterygo-mandibulare), в заднем – прочная и толстая за счет входящей в ее состав клиновидно-нижнечелюстной связки, которая соединяет ость (ее большой отросток) клиновидной кости с язычком нижней челюсти [3].

Межкрыловидная фасция окружает крыловидные мышцы, фиксируется к крыловидно-остистой и крыловидно-нижнечелюстной связкам. Кроме того, как указывают П. Янфаза и Р.Фабиан (2014), эта фасция распространяется кзади и вплетается в шиловидно-нижнечелюстную складку (lig. stylomandibularis),

которая является продолжением околоушно-жевательной фасции при слиянии ее с фасцией заднего брюшка двубрюшной мышцы.

В верхне-внутреннюю границу крыловидно-нижнечелюстного пространства необходимо включить также крыловидно-остистую связку (lig. pterygospinale (лат.), в английском варианте – lig. pterigospinous), прикрепляющуюся к середине латеральной крыловидной пластинки и остистому отростку основной кости (ее меньшему отростку). В некоторых случаях эта связка оксифицируется и образует крыловидно-остистое отверстие (Civinini, 1835), через которое проходит ветвь нижнечелюстного нерва к жевательной мускулатуре. Прижатие язычного нерва и барабанной струны к такой оксифицированной связке медиальной крыловидной мышцей может вызывать онемение языка или боль во время разговора, жевания, изменение вкусовой чувствительности [4].

Формирование и наличие lig. pterygospinale, на первый взгляд, с кажущимися не логичными точками фиксации к неподвижным фрагментам одной кости (os sphenoidale) может быть объяснено ее необходимостью соединять подвижные кости в процессе их окостенения у плода, а также в детском и юношеском возрасте. Так как известно, что кости основания черепа плода подвижны и есть несколько дополнительных точек окостенения в крыловидных отростках клиновидной кости, кроме 4 основных, окостенение которых завершается к концу первого года после рождения, а соединении тела клиновидной кости с базиллярной частью затылочной кости происходит между 16-20 годами [3]. То есть, подвижность костей основания черепа сохраняется достаточно долго, что компенсируется специфическим связочным аппаратом. Известно, что у ряда рыб и рептилий эти кости подвижны (кинетический череп) постоянно, что связано с особенностями приема пищи [5].

Внутриротовые вмешательства в области крыловидно-нижнечелюстного пространства обычно связаны с прохождением иглы или скальпеля слизистой оболочки ретромолярной области. Основным ориентиром для определения точки вкола или разреза является крыловидно-нижнечелюстная складка. Ее анатомические составляющие, как правило, малоизвестны врачам-стоматологам и студентам. Приводим ее следующее описание [6, 7].

Крыловидно-нижнечелюстная складка (plica pterygomandibularis) служит важным ориентиром при проведении анестезии на нижней челюсти и хирургическим вмешательствам в окологлоточном и крыловидно-нижнечелюстных пространствах. Эта складка является границей между собственно полостью рта и ротовым отделом глотки (рис. 1).

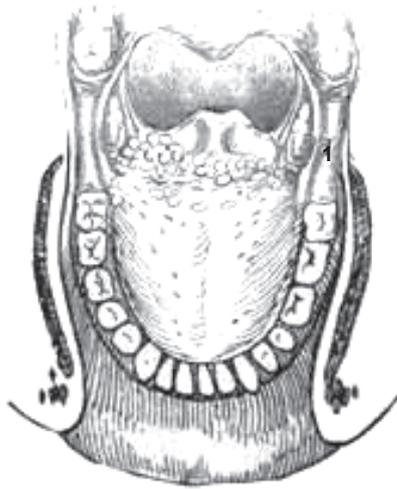


Рис. 1. Полость рта и ротовой отдел глотки: 1. Крыловидно-нижнечелюстная складка – сформирована щечно-глоточным швом (крыловидно-нижнечелюстной связкой)

Fig. 1. Oral cavity and oral pharynx: 1. Pterygo-mandibular fold - formed by the buccal-pharyngeal suture (pterygo-mandibular ligament)

По местам присоединения к костям это сухожильное соединение называется крыловидно-нижнечелюстным швом (*raphe pterygomandibularis*), а по соединению собственно мышц – щечно-глоточным швом (*raphe buccopharyngeus*), то есть оно является местом соединения щечной мышцы и верхнего сжимателя глотки. Этот пучок сухожильных волокон натянут от крючка медиальной пластинки крыловидного отростка до заднего края челюстно-подъязычной линии (*linea mylohyoidea*) на внутренней поверхности нижней челюсти (рис.2).

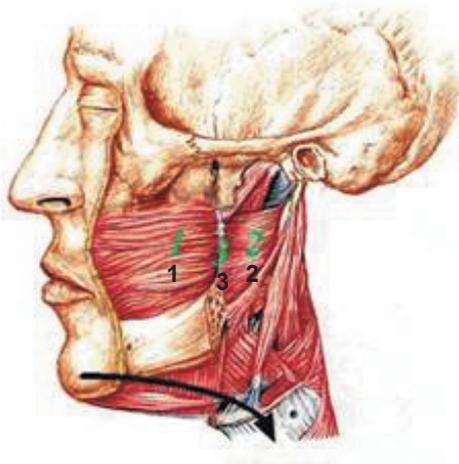


Рис. 2. Щечно-глоточный шов – место соединения щечной мышцы и верхнего сжимателя глотки:

1. Щечная мышца; 2. Верхний сжиматель глотки.
3. Щечно-глоточный шов - в полости рта формирует крыловидно-нижнечелюстную складку

Fig. 2. Buccal-pharyngeal suture - the junction of the buccal muscle and the upper constrictor of the pharynx: 1. Buccal muscle; 2. Upper pharyngeal constrictor. 3. Cheek-pharyngeal suture - forms a pterygo-mandibular fold in the oral cavity

Кроме того, к этому шву прикрепляются и вплетаются в него прочные фасциальные листки, формирующие остов глотки (снаружи – щечно-глоточная фасция, изнутри - глоточно-базиллярная). В полости рта этот сухожильный шов покрыт слизистой оболочкой, что и формирует крыловидно-нижнечелюстную складку. Проводя разрез параллельно ей и отступя от нее медиально, может быть скрыто окологлоточное пространство, латерально – крыловидно-нижнечелюстное.

Крыловидно-нижнечелюстное пространство включает ряд важных анатомических образований. Так, при проведении внутриворотных блокад нижнечелюстного нерва игла, после прохождения слизистой оболочки в ретромолярной области прободает щечную мышцу (относится к мимическим мышцам окружающим ротовую щель). Безусловно, кроме мимической, у данной мышцы не менее важной является функция формирования пищевого комка. Мышца начинается от щечно-глоточного шва, альвеолярных возвышений последних моляров верхней и нижней челюстей. Мышечные волокна идут вперед, вплетаясь в круговую мышцу рта и слизистую оболочку губ (рис.2).

Затем кончик иглы проходит через клетчатку крыловидно-нижнечелюстного пространства к нижнеальвеолярному нерву (нижнечелюстному – до его вхождения в канал) над язычком нижней челюсти или к нижнечелюстному возвышению - *torus*, в зависимости от методики проведения блокады.

Место расположения нижнечелюстного отверстия (*foramen mandibulae*), как правило, указывают в мм от краев нижней челюсти по Г.А. Васильеву (1964), что не может быть точным из-за различий в строении лица человека [8]. Наиболее практичным ориентиром нахождения уровня расположения нижнечелюстного отверстия может быть плоскость, проведенная по жевательным поверхностям нижних моляров. Отверстие, может находиться на уровне этой плоскости, несколько выше или ниже ее, как это наиболее часто встречается у женщин и детей.

Другим важным ориентиром уровня отверстия может служить примерное определение середины расстояния между передним и задним краями ветви нижней челюсти. Ширина ветви нижней челюсти может быть наиболее точно оценена при охвате ее пальцами правой или левой руки (при введении большого пальца в полость рта на ретромолярную область).

В передне-заднем направлении от переднего края ветви до отверстия расстояние составляет 15-20 мм, от отверстия до заднего края ветви 10-15 мм. Перед вхождением в канал, нижнечелюстной нерв расположен в желобке, направленном вверх и назад. В этом отделе от него отходит *n. mylohyoideus* (челюстно-подъязычный нерв), проходящий по внутренней поверхности ветви в одноименном канале к челюстно-подъязычной мышце и коже подбородка (рис. 3).

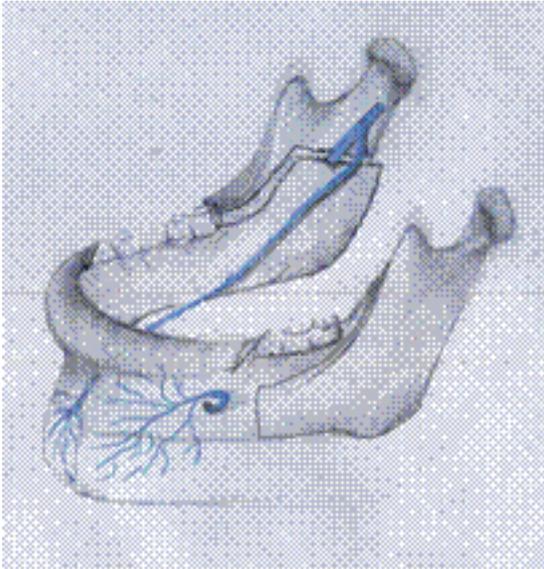


Рис. 3. Ход челюстно-подъязычного нерва  
Fig. 3. The course of the maxillofacial nerve

Поднимаясь к овальному отверстию нижнечелюстной нерв делает два изгиба, проходит между основно-челюстной связкой (lig. sphenomandibularae) и ветвью нижней челюсти. Эта связка, также как и lig. pterigospinous с глочно-основной фасцией, закрывают, защищают нерв от глотки. Перед входом в овальное отверстие нерв также делает небольшой изгиб, ложится в желобок и лишь затем попадает в полость черепа (рис. 4, 5, 6).

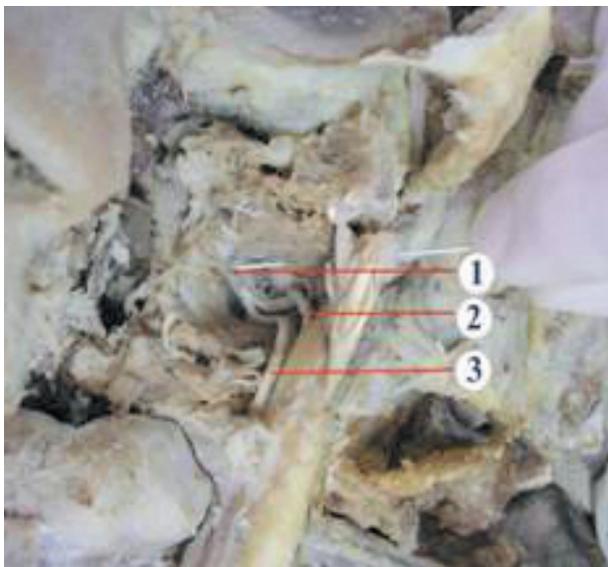


Рис. 4. Вид нижнечелюстного нерва в подвисочной области. Игла введена через нижнечелюстную вырезку к овальному отверстию: 1 – кончик иглы у овального отверстия; 2 – нижнечелюстной нерв и его перпендикулярная петля; 3 – язычный нерв

Fig. 4. View of the mandibular nerve in the infratemporal region. The needle is inserted through the mandibular notch to the foramen ovale: 1 - the tip of the needle at the foramen ovale; 2 - mandibular nerve and its perpendicular loop; 3 - lingual nerve

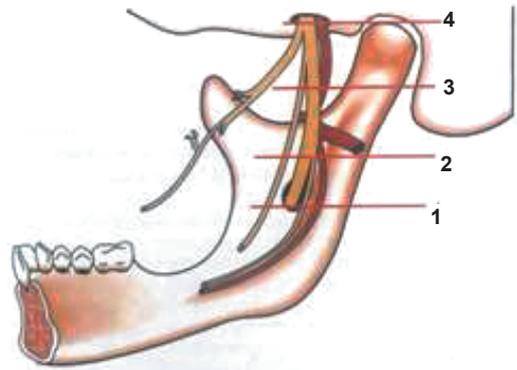


Рис. 5. Уровни анестезии на нижней челюсти: 1 – мандибулярная анестезия; 2 – торусальная анестезия; 3 – анестезия у шейки мышцелкового отростка; 4 – блокада у овального отверстия

Fig. 5. Levels of anesthesia in the lower jaw: 1 - mandibular anesthesia; 2 - torus anesthesia; 3 - anesthesia at the neck of the condylar process; 4 - blockade at the foramen ovale



Рис. 6. Выход нижнечелюстного нерва из овального отверстия

Fig. 6. Exit of the mandibular nerve from the foramen ovale. Крыловидно-нижнечелюстное пространство включает в себя также щечные и язычные артерии и нервы

Щечный нерв – отходит кпереди от n. mandibularis на уровне основания наружной пластинки крыловидного отростка, которое является наиболее частым препятствием для иглы при проведении блокады у овального отверстия.

При ошибочном введении анестетика у основания крыловидного отростка происходит блокада щечного нерва. Продолжая продвижение кпереди, под нижним краем латеральной крыловидной мышцы нерв достигает внутренней поверхности сухожилия височной мышцы и основания венечного отростка, где пересекает его на высоте жевательной поверхности верхних моляров при открытом рте. Этот перекрест нерва с передним краем основания венечного отростка является важным ориентиром для проведения проводниковых блокад щечного нерва (рис. 7). Затем нерв выходит на наружную поверхность щечной мышцы, прободает ее, иннервируя слизистую щеки и альвеолярного отростка на уровне нижних 5-7 зубов, кожу щеки и угла рта. Следует отметить, что щечный нерв является единственной чувствительной ветвью в группе передних двигательных ветвей нижнечелюстного нерва [3].



Рис. 7. Нижнечелюстной нерв: 1 - ушно-височная ветвь; 2 - щечная ветвь; 3 - язычная ветвь; 4 - нижнеальвеолярную  
 Fig. 7. Mandibular nerve: 1 - ear-temporal branch; 2 - buccal branch; 3 - lingual branch; 4 - lower alveolar

Щечная артерия – ветвь верхнечелюстной артерии от ее крыловидного отдела, проходит в крыловидно-нижнечелюстном пространстве, сопровождая щечный нерв, и у основания венечного отростка пересекает его передний край, располагается над щечной мышцей, кровоснабжая ее.

Язычная артерия – начинается от наружной сонной, идет вверх и кпереди по среднему констриктору глотки к вершине большого рога подъязычной кости, где пересекается с подъязычным нервом. Затем проходит под подъязычно-язычной мышцей в треугольнике Пирогова: отдает три ветви: 1) глубокая артерия языка; 2) надподъязычная; 3) подъязычная (рис. 8).

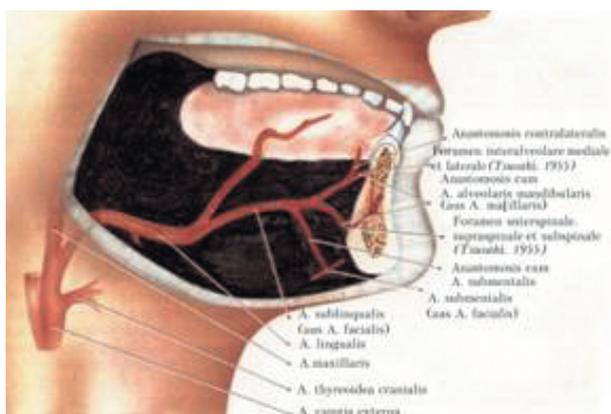


Рис. 8. Схема кровоснабжения нижней челюсти (Tsusaki, 1955) (цит. С. Krenkel, 2009).

Публикуется с разрешения авторов)

Fig. 8. Scheme of blood supply to the lower jaw (Tsusaki, 1955) (quoted by С. Krenkel, 2009).  
 Reproduced with the permission of the authors)

Язычный нерв - отходит от нижнечелюстного нерва у овального отверстия и располагается между крыловидными мышцами кпереди от нижнечелюстного нерва. У верхнего края медиальной крыловидной мышцы к нерву присоединяется барабанная струна (chorda tympani), которая является продолжением промежуточного нерва (n. Intermedius) (Wrisberg). В составе барабанной струны в язычный нерв включаются секреторные волокна, следующие к поднижнечелюстному и подъязычному нервным узлам, и вкусовые волокна к сосочкам языка.

Далее язычный нерв проходит между внутренней поверхностью нижней челюсти и медиальной крыловидной мышцей над поднижнечелюстной слюнной железой по наружной поверхности подъязычно-язычной мышцы (язычная артерия лежит на внутренней поверхности этой мышцы).

В полости рта язычный нерв расположен под слизистой оболочкой на уровне моляров нижней челюсти. Известны случаи повреждения его при травматическом удалении нижних восьмых зубов.

Язычный нерв также расположен кпереди от нижнечелюстного и проходит по внутренней поверхности ветви и тела нижней челюсти (рис. 3). При проведении блокад нижнеальвеолярного нерва этот нерв травмируется наиболее часто, вызывая его невриты, выражающиеся в онемении передних двух третей языка, парестезии. Травмирование язычного нерва наблюдается чаще при низком расположении иглы на уровне окклюзионной поверхности, т.е. при нарушении методики блокады, при которой рекомендуется более высокое, на 1.0 см выше жевательной поверхности нижних зубов [1, 9].

Блокада язычного нерва эффективно проводится при подслизистом введении анестетика в заднюю треть челюстно-язычного желобка на уровне коронки нижнего третьего моляра.

Методики обезболивания области, иннервируемой щечным нервом, представлены следующими видами:

Проводниковая блокада щечного нерва в месте пересечения им переднего края основания венечного отростка.

Точка вкола определяется апподактильно в месте пересечения линий проходящих:

- а) вертикально, вдоль венечного отростка и
- б) горизонтально, по жевательной поверхности последнего верхнего моляра [10].

1.2. Точка вкола определяется при пальцевом нахождении основания венечного отростка, и укол производится у конца ногтевой фаланги указательного пальца при блокаде справа [11].

1.3. Ориентиром для определения точки вкола является перекрест линий: вертикальной – вдоль венечного отростка и горизонтальной – вдоль жевательной поверхности нижних моляров [8].

При всех перечисленных видах блокад щечного нерва игла проводится до кости переднего края венечного отростка и ветви нижней челюсти, где вводится 1.5-2.0 мл анестетика.

2. Известна также методика блокады нерва при введении анестетика под слизистую оболочку пе-

реходной складки на уровне коронки нижнего восьмого зуба [9, 10, 12].

Как правило, все вышеперечисленные методы блокад щечного нерва эффективны, так как во всех этих случаях нерв расположен достаточно поверхностно.

Инфильтрационная анестезия слизистой оболочки и альвеолярного отростка в области 5-7 зубов нижней челюсти также является высокоэффективным методом блокады конечных ветвей щечного нерва.

Таким образом, знание всех анатомических образований в крыловидно-нижнечелюстном пространстве для челюстно-лицевого хирурга и хирурга-стоматолога поликлиники является чрезвычайно важным при проведении хирургических вмешательств.

**Обсуждение результатов.** Крыловидно-нижнечелюстное пространство имеет довольно сложное топографо-анатомическое строение. Его анатомические структуры подвижны вместе с нижней челюстью и, соответственно, адаптированы к данным условиям в виде извилистого хода нервов и сосудов, что предотвращает их растяжение, напряжение, травмирование. Эти особенности необходимо учитывать при проведении хирургических вмешательств, блокад чувствительных и двигательных нервов, в данной области [13-15].

Пространственное восприятие расположения анатомических структур крыловидно-нижнечелюстного пространства облегчается при описании их относительно латеральной и медиальной мышц.

Так, над медиальной крыловидной мышцей и на ее наружной (латеральной) поверхности расположены: клиновидно-нижнечелюстная связка (lig. sphenomandibularis), верхнечелюстная артерия и вена (art. et v. maxillaris), нижнечелюстной и его продолжение – нижнеальвеолярный нерв, щечный и язычный нервы, а в области заднего края мышцы – отросток околоушной железы.

За медиальной крыловидной мышцей расположены: мышца, напрягающая небную занавеску, шилоязычная, шилоглоточная мышцы и жировая соединительная ткань, верхний констриктор глотки, но это уже окологлоточное пространство, являющееся важным функциональным образованием орофарингеального отдела глотки.

Относительно латеральной крыловидной мышцы на ее наружной поверхности расположены ветвь нижней челюсти, верхнечелюстная артерия, сухожилие височной мышцы, щечные артерия и нерв. К внутренней поверхности латеральной крыловидной мышцы прилегает верхняя часть медиальной крыловидной мышцы и ее двигательный нерв, клиновидно-нижнечелюстная связка с межкрыловидной фасцией, средняя менингеальная артерия и нижнечелюстной нерв с отходящими от него язычным.

Основным способом вскрытия флегмон крылочелюстного пространства является методика с использованием экстраорального (наружного) доступа. Разрез кожи проводим параллельно краю нижней челюсти отступая от него 2 см. Несколько окаймляя угол нижней челюсти, разрез продолжаем кпереди до уровня лицевых артерии и вены,

которые расположены и определяются у переднего края жевательной мышцы. Продление разреза до уровня лицевых артерии и вены, необходимо для их успешной перевязки и пересечения, что позволяет широко раскрыть и свободно дренировать крылочелюстное и, при необходимости, окологлоточное пространства. При такой методике доступа, включающей перевязку и пресечение сосудов, рана приобретает форму зияющей. Такая рана требует в дальнейшем наложения вторичных швов.

После проведения разреза кожи и подкожной клетчатки вводим зажим под m. platysma и рассекаем мышцу на всем протяжении кожной раны. Перевязываем и пресекаем лицевые артерию и вену, идентифицируем краевую нижнечелюстную ветвь лицевого нерва и вместе с поверхностным листком собственной фасции шеи отводим нерв и сосуды кверху. Обнажив край нижней челюсти скальпелем, пересекаем медиальную крыловидную мышцу в пределах разреза кожи и дренируем крыловидно-нижнечелюстное пространство, предварительно проведя его пальцевое обследование.

Внутриротовой метод вскрытия крылочелюстного пространства, заключающийся в проведении разреза вдоль крыловидно-нижнечелюстной складки, отступая от нее латерально 1-2 см имеет ограниченные показания, так как выполняется при резко выраженной воспалительно-рефлекторной контрактуре нижней челюсти, что делает практически невозможным пальцевое обследование гнойной полости и адекватное дренирование. Это может привести к распространению гнойного процесса, необходимости проведения повторной операции гораздо более обширной и травматичной, чем первая, якобы щадящей.

Таким образом, крыловидно-нижнечелюстное клетчаточное пространство относится к сложным топографо-анатомическим отделам глубоких пространств лица, сообщаящимся с основанием черепа и шеи. При проведении блокад нервов данной области необходимо учитывать варианты их топографо-анатомического расположения и возможное травмирование этих образований, что часто связано с нарушением методики обезболивания.

Особую проблему составляют сложности диагностики распространенности гнойных процессов крыловидно-нижнечелюстного пространства, прежде всего при их гнилостно-некротических формах.

При травматических повреждениях этой области особую проблему может создавать ранение а. maxillaris, поиск инородных тел, смещенных фрагментов суставного отростка, разрывы нижнечелюстного нерва.

**Выводы:** 1. Топографо-анатомическое строение крыловидно-нижнечелюстного пространства является переменным и сложным, что необходимо учитывать при проведении блокад нервов, диагностике, проведении операций при гнойных процессах и травматических повреждениях.

2. Крыловидно-нижнечелюстное пространство, связанное непосредственно с окологлоточным, следует рассматривать также, как часть ротового

отдела глотки, которое сообщается с основанием черепа и шей.

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

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

### Литература / References

1. Harn SD, Durham TM. Incidence of lingual nerve trauma and postinjection complications in conventional mandibular block anesthesia. J Am Dent Assoc. 1990; 121 (4): 519-523. DOI: 10.14219/jada.archive.1990.0198, PMID: 2212345
2. Hillerup S, Jensen R. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006; 35 (5):437-43. DOI: 10.1016/j.ijom.2005.10.004, Epub 2005 Dec 15, PMID: 16343853
3. Михайлов С.С., Чукбар А.В., Цыбулькин А.Г.; под ред. Л. Л. Колесникова. Анатомия человека. В 2 томах. Том 1: учебник; 5-е изд., перераб. и доп. // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 704 с. [Mikhailov SS, Chukbar AV, Tsybulkin AG; under ed LL Kolesnikov. Anatomiya cheloveka [Human anatomy]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media] 2013; 704 p. (In Russ.)].
4. Кабак С.Л., Мельниченко Ю.М., Саврасова Н.А., [и др.]. Окостеневшая крыловидно-остистая связка: Частота встречаемости in vivo и клинические проявления // Современная стоматология. - 2016. №4 (65). - С. 42-44. [Kabak SL, Melnichenko YuM, Savrasova NA, et al. Okostenevshaya krulovidno-ostistaya sviaska: chastota vstrechaemosti in vivo i klinicheskie projavleniya [Ossified Pterygospinous Ligament: In Vivo Incidence and Clinical Manifestations]. Sovremennaya stomatologiya [Modern dentistry]. 2016; 4 (65): 42-44. (In Russ.)].
5. Шмальгаузен И.И. Происхождение наземных позвоночных // М.: Наука, 1964 – 272 с. [Shmalgauzen II. Proishozhdenie nazemnykh pozvonochnykh [Origin of land vertebrates]. Moskva: Nauka [Moscow: The science]. 1964; 272 p. (In Russ.)].
6. Шувалов С.М. Избранные работы по челюстно-лицевой хирургии // Винница: ПрАО Виноблтипография, 2018. – 264 с. [Shuvalov SM. Izbrannue rabotu po chelustno-licevoy hirurgii [Selected works on maxillofacial surgery]. Vinnitsa: PrAO Vinobltupografiya [Vinnitsia: PrAO Vinobltypography]. 2018; 264 p. (In Russ.)].
7. Шувалов С.М. Прикладная топографическая анатомия головы и шеи // Винница: ПрАО Виноблтипография, 2020. – 116 с. [Shuvalov SM. Prikladnaya topograficheskaya anatomiya golovu i shei [Applied topographic anatomy of the head and neck]. Vinnitsa: PrAO Vinobltupografiya [Vinnitsia: PrAO Vinobltypography]. 2020; 116 p. (In Russ.)].
8. Евдокимов А.И., Васильев Г.А. Хирургическая стоматология // М.: Медицина, 1964.- 484 с. [Evdokimov AI, Vasiliev GA. Hirurgicheskaya stomatologiya [Surgical dentistry]. Moskva: Medicina. [Moscow: MEDICINE]. 1964; 484 p. (In Russ.)].
9. Malamed SF. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006; 35 (9): 876-877. DOI: 10.1016/j.ijom.2006.03.022
10. Кононенко Ю.Г., Рожко Н.М., Рузин Г.П. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии // М.: Книга плюс; Издание 3-е, перераб. и доп. 2004. – 352 с. [Kononenko YuG, Rozhko NM, Ruzin GP. Mestnoe obezbolivanie v ambulatornoj stomatologii [Local anesthesia in outpatient dentistry]. Moskva: Kniga plus [Moscow: Book plus]. 2004; 352 p. (In Russ.)].
11. Рабинович С.А. Современные технологии местного обезболивания в стоматологии // М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000 – 144 с. [Rabinovich SA. Sovremennye tehnologii mestnogo obezbolivaniya v stomatologii [Modern technologies of local anesthesia in dentistry]. Moskva: VUNMC MZ PF [Moscow: VUNMTs Ministry of Health of the Russian Federation]. 2000; 144 p. (In Russ.)].
12. Маланчук В.О. Хирургічна стоматологія та щелепнолицева хірургія. Том 1. // К. : Логос, 2011. — 672 с. [Malanchuk VO. Hirurgichna stomatologіia ta cheleпнолицева хірургія [Surgical dentistry and maxillofacial surgery]. Kiev: Logos [Kiev: Logos]. 2011; T 1: 672 p. (In Ukr.)].
13. Сёмкин В.А., Дыдыкин С.С., Кузин А.В., Согоачёва В.В. Анатомическое обоснование профилактики травмы язычного нерва при мандибулярной анестезии // Стоматология. - 2015. - №94(3). - С. 21-24. [Semkin, VA, Dydykin, SS, Kuzin AV, Sogacheva VV. Anatomicheskoe obosnovanie profilaktiki travmu yazuchnogo nerva pri mandibularnoi anestesii [Anatomical rationale for the prevention of lingual nerve injury during mandibular anesthesia]. Stomatologiya [Dentistry]. 2015; 94 (3): 21-24. (In Russ.)].
14. Парвиз Янфаза, Джозеф Б. Нэдол, Роберт Гала, [и др.]. Хирургическая анатомия головы и шеи // Москва: Издательство Панфилова, 2014. – 896 с. [Parviz Yanfaza, Joseph B Nadol, Robert Gala. Hirurgicheskaya anatomiya golovu i shei [Surgical anatomy of the head and neck]. Moskva: Izdatel'stvo Panfilova [Moscow: Publishing Panfilova]. 2014; 896 p. (In Russ.)].
15. Под редакцией академика РАМН и РАН профессора Коновалова А.Н. Хирургия опухолей основания черепа // Москва: Можайский полиграфический комбинат, 2004. - 372 с. [Kоновалов AN ed. Hirurgiya opuholej osnovaniya cherepa [Surgery for skull base tumors]. Moskva: Mozhayskiy poligraficheskij kombinat [Moscow: Mozhaisk Printing Plant]. 2004; 372 p. (In Russ.)].

## **ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОНАЗАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА С МЕКСИДОЛОМ В СОЧЕТАНИИ С АКУПНКТУРОЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТ-КОВИДНОЙ АНОСМИЕЙ**

**АЛЬ-ЗАМИЛЬ МУСТАФА ХАЛИЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3643-982X; Scopus Author ID 57313158200, Resercher ID ABC-4735-2021, SPIN-код: 3434-9150, AuthorID: 961632, докт. мед. наук, профессор кафедры физиотерапии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, тел. +7(926)289-38-10, e-mail: alzamil@mail.ru

**ПУЗИН МИХАИЛ НИКИФОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1823-1715; SPIN-код: 4336-9134, AuthorID: 416520, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейростоматологии негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования. Медицинский стоматологический институт (НОЧУ ДПО МСИ), 127253, Россия, Москва, ул. Псковская, д.9, корп.1. тел. +7(499)504-54-76, email: medinstmcsu@inbox.ru

**ШУЛАЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Scopus Author ID 57204471176, SPIN-код: 3229-1913, AuthorID: 210271, докт. мед. наук, профессор, проректор, заведующий кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7(987)213-67-12, e-mail: alexs\_shu@mail.ru

**КИПАРИСОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-6141-2971; Scopus Author ID 6701717574, Resercher ID ABS-9388-2022, SPIN-код: 2841-9154, AuthorID: 1077240, докт. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д.91, тел. +7(926)226-92-22, e-mail: kiparisova-es@yandex.ru

**ЛЮБИМОВ АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4573-2980; SPIN-код: 3623-2144, AuthorID: 883137, докт. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней и нейростоматологии негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования. Медицинский стоматологический институт (НОЧУ ДПО МСИ). 127253, Россия, Москва, ул. Псковская, д.9, корп.1, тел. +7(499)504-54-76, email: lubalexan@mail.ru

**ШИЛОВА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-4209-4370; Scopus Author ID, Resercher ID A-5424-2014, докт. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней и нейростоматологии негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования. Медицинский стоматологический институт (НОЧУ ДПО МСИ), 127253, Россия, Москва, ул. Псковская, д.9, корп.1, тел. +7(499)504-54-76, email: alexey.schilov@gmail.com

**РАМАЗАНОВА ЛИЯ ШАМИЛЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5301-9299; SPIN-код: 5179-9515, AuthorID: 696274, докт. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней и нейростоматологии негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования. Медицинский стоматологический институт (НОЧУ ДПО МСИ). 127253, Россия, Москва, ул. Псковская, д.9, корп.1, тел. +7(499)504-54-76, email: kmp4967@mail.ru

**МАККАЕВА САКИНАТ МАГОМЕДОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1313-9039; докт. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней и нейростоматологии негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования. Медицинский стоматологический институт (НОЧУ ДПО МСИ). 127253, Россия, Москва, ул. Псковская, д.9, корп.1, тел. +7(985)774-45-41, email: medinstmcsu@inbox.ru

**СКОРОХОВ АЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-3618-2964; SPIN-код: 1337-1897, AuthorID: 437272, докт. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней и нейростоматологии негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования. Медицинский стоматологический институт (НОЧУ ДПО МСИ). 127253, Россия, Москва, ул. Псковская, д.9, корп.1, тел. +7(909)232-20-63, email: scorohod-al@yandex.ru

**ГЮНТЕР НИНА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-7886-0938; SPIN-код: 9286-3586, AuthorID: 701715, докт. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней и нейростоматологии негосударственного образовательного частного учреждения дополнительного профессионального образования. Медицинский стоматологический институт (НОЧУ ДПО МСИ). 127253, г. Москва, ул. Псковская, д.9, корп.1, тел. +7(910)450-35-95, email: gutner2027@gmail.com

**Реферат. Введение.** Изменение или отсутствие запаха у пациентов после перенесенного Covid-19 стало причиной развития серьезных нарушений со стороны аппетита и питания, что привело к снижению массы тела и ухудшению функции пищеварительной системы в целом с последующим алиментарным поражением внутренних органов. **Цель:** изучить эффективность комплексного применения эндоназального электрофореза и акупунктуры при лечении пациентов с пост-ковидной anosmiей. **Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 30 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Все пациенты страдали пост-ковидной anosmiей. 15 пациентов прошли исключительно медикаментозную терапию (контрольная группа) и 15 пациентов дополнительно к медикаментозной терапии прошли курс эндоназального электрофореза 5% раствором мексидола и акупунктуры. Все пациенты до и после лечения прошли тестирование функции обонятельного нерва с помощью теста Sniffin' Sticks. **Результаты и их обсуждение.** Было выявлено, что применение эндоназального электрофореза в сочетании с акупунктурой

достоверно усиливает эффективность медикаментозной терапии в улучшении показателей обонятельного нерва в пороговом тесте на 143,5% ( $p < 0,01$ ), дискриминационном тесте на 129,5% ( $p < 0,01$ ), идентификационном тесте на 184,5% ( $p < 0,01$ ) и по общему количеству баллов на 148,7% ( $p < 0,01$ ). **Заключение.** Высокая эффективность сочетанного применения эндоназального электрофореза 5% раствора мексидола и акупунктуры при лечении пациентов с пост-ковидной anosmией. Данный метод лечения усиливает эффективность медикаментозной терапии в 1,5 раза.

**Ключевые слова:** Ковид-19, anosmia, гипосмия, тест Sniffin® sticks, пороговый тест, дискриминационный тест, идентификационный тест.

**Для ссылки:** Применение эндоназального электрофореза с мексидолом в сочетании с акупунктурой при лечении пациентов с пост-ковидной anosmией / М.Х. Аль-Замиль, М.Н. Пузин, А.В. Шулаев [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С. 124—130. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).124-130

## THE USE OF ENDONASAL ELECTROPHORESIS WITH MEXIDOL IN COMBINATION WITH ACUPUNCTURE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POST-COVID ANOSMIA

**AL-ZAMIL MUSTAFA KH.**, ORCID ID: 0000-0002-3643-982X; Scopus Author ID 57313158200, Resercher ID ABC-4735-2021, SPIN-код: 3434-9150, AuthorID: 961632, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Physiotherapy, Faculty of Continuing Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia, 117198, st. Miklukho-Maclay 10, bldg. 2, Moscow, Russia, tel. +7(926)289-38-10, e-mail: alzamil@mail.ru

**PUZIN MIKHAIL N.**, ORCID ID: 0000-0003-1823-1715; SPIN-код: 4336-9134, AuthorID: 416520, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurodentistry of a non-state educational private institution of additional professional education. Medical Dental Institute, 127253, Russia, Moscow, st. Pskovskaya, 9, building 1., tel. +7(499)504-54-76, e-mail: medinstmcsu@inbox.ru

**SHULAEV ALEXEY V.**, ORCID ID: 0000-0002-2073-2538; Scopus Author ID 57313158200, SPIN-код: 3229-1913, AuthorID: 210271, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Clinical Work, Head of the Department of General Hygiene of Kazan State Medical University, Russia, Kazan, st. Butlerova, 49, tel. +7(987)213-67-12, e-mail: alexs\_shu@mail.ru

**KIPARISOVA ELENA S.**, ORCID ID: 0000-0001-6141-2971; Scopus Author ID 6701717574, Resercher ID ABS-9388-2022, SPIN-код: 2841-9154, AuthorID: 1077240, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nervous Diseases of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 125371, Russia, Moscow, Volokolamskoe shosse, 91, tel. +7(926)226-92-22, e-mail: kiparisova-es@yandex.ru

**LUBIMOV ALEXANDER V.**, ORCID ID: 0000-0002-4573-2980; SPIN-код: 3623-2144, AuthorID: 883137, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurodentistry of a non-state educational private institution of additional professional education. Medical Dental Institute. 127253, Russia, Moscow, st. Pskovskaya, 9, building 1, tel. +7(499)504-54-76, email: lubalexan@mail.ru

**SHILOVA TATYANA Y.**, ORCID ID: 0000-0002-4209-4370; Resercher ID A-5424-2014, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurodentistry of a non-state educational private institution of additional professional education. Medical Dental Institute, 127253, Russia, Moscow, st. Pskovskaya, 9, building 1, tel. +7(499)504-54-76, email: alexey.schilov@gmail.com

**RAMAZANOVA LIA SH.**, ORCID ID: 0000-0001-5301-9299; SPIN-код: 5179-9515, AuthorID: 696274, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurodentistry of a Non-Governmental Private Educational Institution of Additional Professional Education. Medical Dental Institute. 127253, Russia, Moscow, st. Pskovskaya, 9, building 1, tel. +7(499)504-54-76, email: kmp4967@mail.ru

**МАККАЕВА САКИНАТ М.**, ORCID ID: 0000-0003-1313-9039; Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurodentistry of a non-state educational private institution of additional professional education. Medical Dental Institute. 127253, Russia, Moscow, st. Pskovskaya, 9/1, tel. +7(985)774-45-41, email: medinstmcsu@inbox.ru

**SKOROKHODOV ALEXANDER P.**, ORCID ID: 0000-0002-3618-2964; SPIN-код: 1337-1897, AuthorID: 437272, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurodentistry of a non-state educational private institution of additional professional education. Medical Dental Institute. 127253, Russia, Moscow, st. Pskovskaya, 9, building 1, tel. +7(909)232-20-63, email: scorohod-al@yandex.ru

**GUNTER NINA A.**, ORCID ID: 0000-0002-7886-0938; SPIN-код: 9286-3586, AuthorID: 01715, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurodentistry of a non-state educational private institution of additional professional education. Medical Dental Institute. 127253, Moscow, st. Pskovskaya, 9/1, tel. +7(910)450-35-95, email: gutner2027@gmail.com

**Abstract. Introduction.** A change or lack of odor in patients after suffering from Covid-19 caused the development of serious disturbances in appetite and nutrition, which led to a decrease in body weight and a deterioration in the function of the digestive system as a whole, followed by alimentary damage to internal organs. **Aim.** To study the effectiveness of the combined use of endonasal electrophoresis and acupuncture in the treatment of patients with post-covid anosmia.

**Materials and methods:** 30 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 were under our supervision. All patients suffered from post-covid anosmia. 15 patients underwent exclusively drug therapy (control group) and 15 patients, in addition to drug therapy, underwent a course of endonasal electrophoresis of 5% Mexidol solution and acupuncture. All patients underwent testing of olfactory nerve function with the Sniffin® Sticks test before and after treatment. **Results and its discussions:** it was found that the use of endonasal electrophoresis in combination with acupuncture significantly enhances the effectiveness of drug therapy in improving the parameters of the olfactory nerve in the threshold test by 143.5% ( $p < 0.01$ ), the discriminatory test by 129.5% ( $p < 0, 01$ ), the identification test by 184.5% ( $p < 0.01$ ) and by the total number of points by 148.7% ( $p < 0.01$ ). **Conclusion:** High efficiency of combined use of endonasal electrophoresis of 5% Mexidol solution and acupuncture in the treatment of patients with post-covid anosmia was detected. This method of treatment increases the effectiveness of drug therapy by 1.5 times.

**Keywords:** Covid-19, anosmia, hyposmia, Sniffin® Sticks test, threshold test, discrimination test, identification test.

**Введение.** Первое описание нарушения обоняния у пациентов после перенесенного Ковида -19 было сделано 4 месяца спустя после начала пандемии Ковид-19 в марте 2020 года группой итальянских авторов. Авторы сообщили, что при исследовании госпитализированных пациентов с диагнозом Ковид-19 у 33,9% из них было выявлено нарушение запаха и вкуса, при этом лихорадка была выявлена у 72,8% пациентов, кашель-у 37,3% и диспноэ - у 25,4%. [1]

Экспериментально доказано, что вирус SARS-CoV способен к трансневральному проникновению через обонятельную луковичу [2] и к связыванию с рецептором ангиотензин превращающего фермента на мембранах нервных клеток для дальнейшего проникновения в клетку. Эти данные могут объяснить основной патогенетический механизм развития нарушения обоняния у пациентов, перенесших вирусную инфекцию SARS-CoV-2 [3]. При этом нельзя относиться к данному симптому, как к патогномичному симптому при Ковид-19, так как anosmia и паросмия могут развиваться при многих респираторных вирусных инфекциях [4].

На основании изучения 376 статей, опубликованных в 2020–2021 годах, некоторые авторы продвигали гипотезу, что снижение вкуса при Ковид-19 может не быть результатом anosmia, а может развиваться как отдельное осложнение [5].

По некоторым данным полное восстановление обоняния после перенесенного Ковид-19 наблюдалось у 85,9% пациентов к концу 6-го месяца заболевания, а у 10,2% пациентов полная регрессия anosmia совершилась только к концу 12-ого месяца заболевания [6, 7].

Изменение или отсутствие вкуса и запаха у пациентов, после перенесенного Covid-19 стало причиной развития серьезных нарушений со стороны аппетита и питания, что привело к снижению массы тела и ухудшению функции пищеварительной системы в целом с последующим алиментарным поражением внутренних органов [8, 9].

Несомненно, отсутствие аппетита и прием безвкусной еды рано или поздно станут причиной эмоционального неблагополучия, профессиональной неудачи, снижения либидо, ухудшения качества половой жизни и снижения качества жизни в целом [10, 11, 12, 13].

**Цель исследования** – изучить эффективность комплексного применения эндоназального электрофореза и акупунктуры при лечении пациентов с пост-ковидной anosmией.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 30 пациентов с пост-ковидной anosmией. Все пациенты принесли легкую форму коронавирусной инфекции, вызванной вирусом COVID -19 (по МКБ U07.1). Вирус идентифицирован и подтвержден лабораторными исследованиями (положительный ПЦР-тест на COVID -19). В наше исследование вошли пациенты после оконча-

ния противовирусной терапии с подтвержденным отрицательным ПЦР-тестом на COVID -19.

Все пациенты не страдали anosmией до перенесенной вирусной инфекции.

Из нашего исследования были исключены пациенты детского возраста, пациенты старше 45 лет, беременные женщины и пациенты с аллергическими реакциями на препарат мексидол, с онкологическим анамнезом, с тяжелым полиморбидным фоном, с нарушением сердечного ритма.

Длительность anosmии у исследованных пациентов составляла от 30 до 45 дней, в среднем  $37 \pm 0,2$  дней.

У всех пациентов функция обонятельного нерва, определенная с помощью теста «Sniffin» Sticks», не превышала 16,5 баллов и составляла в среднем  $9,6 \pm 0,6$  баллов, что соответствует выраженной степени поражения (anosmia).

Пациенты контрольной группы (n=15) прошли исключительно курс медикаментозной терапии в течение месяца.

Пациенты основной группы кроме медикаментозной терапии в течении месяца прошли курс эндоназального электрофореза и акупунктуры.

#### **Методы лечения:**

Медикаментозная терапия:

Актовегин 200 мг X 3 раза / день на месяц

Трентал 100 мг X 3 раза / день на месяц

Мильгамма 2,0 мл в/м на 5 дней

Нейромидин 15 мг подкожно на 10 дней, далее в таблетках по 20 мг X 2 раза / день на 20 дней.

Эндоназальный электрофорез.

Способ является наиболее эффективным методом доставки растворов лекарственных препаратов к нервным окончаниями обонятельного нерва при лечении воспалительных и дегенеративных изменений в нерве.

Метод осуществляется с помощью электродов со специальными прокладками или ватными турундами.

Анод со смоченными 5% раствором мексидола ватными турундами помещают в носовые ходы.

Катод со смоченной прокладкой 0,9% раствором NaCl крепится к задней поверхности шеи.

Процедуры проводились на аппарате для гальванизации «ЭЛФОР - ПРОФ» с регистрационным номером ФСР 2010/08893.

Продолжительность одной процедуры 20 мин. Количество процедур – 15, через день. Сила тока от 0,5- до 2 мА, подбиралась индивидуально.

Акупунктура проводилась с применением следующих точек:

- РС3 Инь-тан (Внеканальные точки). Точка локализуется посередине между медиальными концами бровей. Укалывание проводится горизонтально книзу, влево или вправо на глубину 0,3 — 0,5 цуня.
- РС4 Шан-Гэнь (Внеканальные точки). Точка локализуется на середине линии, соединяющей внутренние углы глаз, в центре переносицы.

Укалывание проводится горизонтально книзу, влево или вправо на глубину 0,3 — 0,5 цуня.

- PC8 Шан Ин Сян (Внеканальные точки). Точка локализуется на верхнем конце назолабиальной складки, на переходе от кости носа к носовому хрящу. Глубина укола 0,3-0,5 цуня.
- GI20 Ин-сян (Меридиан толстой кишки). Точка локализуется на назолабиальной борозде на уровне середины наружного края крыла носа. Укалывание проводится наклонно по направлению к носу на глубину 0,3 цуня.
- P7 Ле-цюэ (Меридиан легких). Точка локализуется у верхнего края шиловидного отростка лучевой кости, на 1,5 цуня выше лучезапястной складки, между сухожилием плечелучевой мышцы и сухожилием мышцы, отводящей большой палец кисти. Укалывание проводится наклонно внутрь и вверх на глубину 0,3-0,5 цуня.
- GI4 Хэ-гу (Меридиан толстой кишки). Точка локализуется на тыле кисти между I и II пястными костями, приблизительно в середине лучевого края II пястной кости. Укалывание проводится перпендикулярно на глубину 0,5-0,8 цуня.
- RP6 Сянь-инь-цзяо (Меридиан селезенки). Точка локализуется на 3 цуня выше вершины медиальной лодыжки, у заднего края медиальной поверхности большеберцовой кости. Укалывание проводится на глубину 0,5—1 цунь.
- E36 Цзу-сянь-ли (Меридиан желудка). Точка локализуется на 3 цуня ниже верхнего края латерального мыщелка большеберцовой кости, на один поперечный палец латеральнее гребня большеберцовой кости. Укалывание проводится на глубину 0,5 - 1 цунь.

**Методы диагностики.** Для исследования функции обонятельного нерва мы применяли специализированный тест «Sniffin» Sticks». Тест состоит из 3-х субтестов (рис. 1): пороговый тест, дискриминационный тест и идентификационный тест.

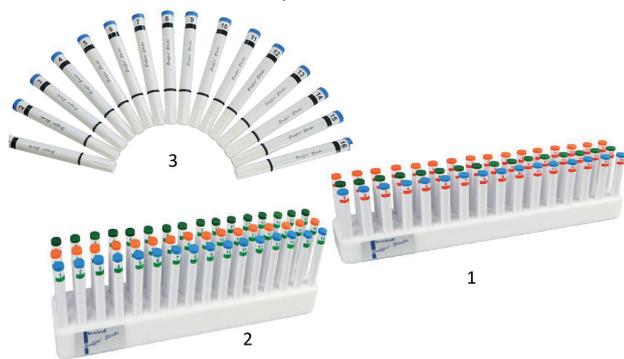


Рис. 1. Наборы тестирования обоняния по методике Sniffin» Sticks. 1 - Набор порогового теста. 2 - Набор дискриминационного теста. 3 - Набор идентификационного теста

Fig. 1. Sniffin' Sticks olfaction test kits. 1 - Threshold test set. 2 - Discriminatory test set. 3 - Identification test set

### 1. Пороговый тест

Этот тест состоит из 16 троек ручек (всего 48 ручек) с красными номерами от 1 до 16. Три ручки в каждой тройке различаются по цвету колпачков: красный, зеленый и синий (рис. 1).

Красные ручки пропитаны N-бутанолом (запах сивушного масла с резким неприятным запахом), разбавленными в растворителе в соответствии с уменьшающейся концентрацией.

Синие и зеленые ручки пропитываются только растворителем. Испытуемый должен идентифицировать ручку с запахами сивушного масла среди трех представленных ручек. Тест выполняется закрытыми глазами начинается с красной ручки № 1, обладающей самым сильным запахом. Синяя или зеленая ручка предъявляются с временным промежутком 30 секунд.

Три ручки каждой тройки должны быть представлены в переменном порядке (красный / зеленый / синий, затем синий / красный / зеленый, затем зеленый / синий / красный).

Интервал между двумя тройками ручек составлял 30 секунд.

Тест продолжали до получения первого неправильного ответа.

Определяются 3 поворотные точки:

1-я поворотная точка: определяется номер ручки, при которой пациент дает два последовательных правильных ответа.

2-я поворотная точка: определяется номер ручки, где появляется первая ошибка при тестировании троек ручек с большим порядковым номером (меньшей концентрации).

3-я поворотная точка: определяется номер ручки, при которой пациент дает два последовательных правильных ответа при тестировании троек ручек между 1-ой и 2-ой поворотными точками.

Обонятельный порог определяется как среднее значение последних 3 поворотных точек.

### 2. Тест дискриминации

Для выполнения данного теста представлены 16 троек ручек с зелеными номерами от 1 до 16. Синие и красные ручки каждой тройки пропитаны одинаковым запахом, а третья (зеленая) ручка пропитана другим запахом.

Испытуемый должен определить, какая ручка из тройки имеет запах, отличный от двух других. Ручки представлены в разном порядке.

Временной интервал между двумя ручками одной тройки составляет 3 секунды. Временной интервал между двумя наборами тройки ручек составляет 30 секунд.

Тест проводится с закрытыми глазами. Оценка дискриминации соответствует количеству правильных ответов из шестнадцати.

### 3. Идентификационный тест

Тест состоит из 16 синих ручек с черными цифрами. Каждая ручка предъявляется только один раз, и между каждым предъявлением соблюдается интервал не менее 30 секунд, чтобы избежать обонятельной десенсибилизации. В комплекте ручек использовались следующие одоранты: Апельсин, Мята перечная, Скипидар, Гвоздика, Кожа, Банан, Чеснок, Роза, Рыба, Лимон, Кофе, Анис, Корица, Лакрица, Яблоко, Ананас.

Пациенту предлагалось выбрать правильный ответ из 4-х письменных ответов.

Идентификационный балл соответствует количеству правильных ответов.

По общему баллу, полученному в результате суммирования итогов порогового, дискриминационного, идентификационного тестов определялась выраженность поражения функции обонятельного нерва: Аносмия:  $\leq 16,5$  баллов, Гипосмия  $>16,5$  и  $\leq 30,5$  баллов и норма  $> 30,5$  баллов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM Statistics SPSS-26, с расчетом относительных и средних величин, для сравнения различий использовались: t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера и  $\chi^2$  - критерий Пирсона с поправкой Йетса. Достоверными считались различия при значении  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования.** До лечения показатели теста Sniffin' Sticks имели низкий характер во всех подтестах. Количество баллов в пороговом тесте составило в контрольной группе  $2,4 \pm 0,3$  баллов, в основной группе  $2,3 \pm 0,3$  баллов (рис. 2), в дискриминационном тесте  $3,4 \pm 0,2$  балла в контрольной группе и  $3,8 \pm 0,3$  балла в основной группе (рис. 3), в идентификационном тесте  $3,9 \pm 0,3$  баллов в контрольной группе и  $3,4 \pm 0,2$  балла в основной группе (рис. 4).

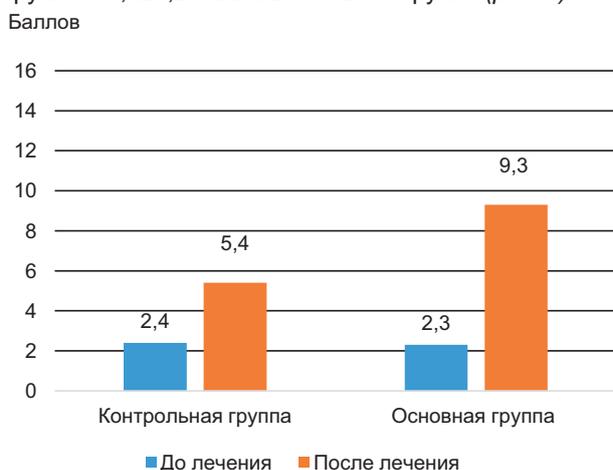


Рис. 2. Результаты порогового теста Sniffin' Sticks до и после лечения в контрольной и основной группах  
Fig. 2. Results of the Sniffin' Sticks threshold test before and after treatment in the control and main group

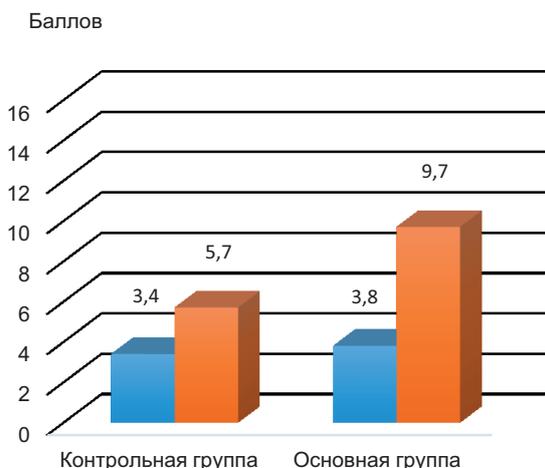


Рис. 3. Результаты дискриминационного теста Sniffin' Sticks до и после лечения в контрольной и основной группах  
Fig. 3. Results of the Sniffin' Sticks discriminatory test before and after treatment in the control and main groups

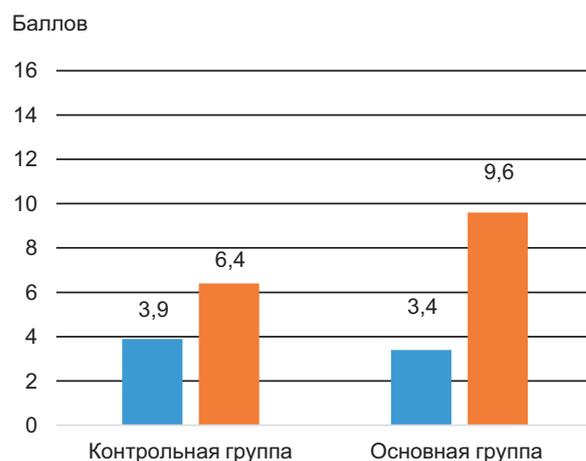


Рис. 4. Результаты идентификационного теста Sniffin' Sticks до и после лечения в контрольной и основной группах  
Fig. 4. Results of the Sniffin' Sticks identification test before and after treatment in the control and main groups

Общее количество баллов составило в контрольной группе  $9,7 \pm 0,6$  баллов, в основной группе  $9,5 \pm 0,4$  баллов (рис. 5). Данные изменения свидетельствуют о выраженном поражении обонятельного нерва.



Рис. 5. Общее количество баллов при исследовании функции обонятельного нерва с помощью теста Sniffin' Sticks до и после лечения в контрольной и основной группах  
Fig. 5. Total olfactory nerve function scores using the Sniffin' Sticks test before and after treatment in the control and main groups

На фоне применяемого медикаментозного лечения в контрольной группе отмечалось достоверное улучшение показателей порогового теста на 125% ( $p < 0,05$ ), показателей дискриминационного теста на 67,6% ( $p < 0,05$ ) и показателей идентификационного теста на 80,4% ( $p < 0,05$ ). По общему количеству баллов улучшение составило 80,4% ( $p < 0,05$ ).

Дополнительное применение эндоназального электрофореза и акупунктуры в основной группе достоверно вызвало рост показателей порогового теста на 143,5% ( $p < 0,01$ ), дискриминационного теста на 129,5% ( $p < 0,01$ ) и идентификационного теста на 182% ( $p < 0,01$ ) и общего количества баллов на 200% ( $p < 0,01$ ).

При сравнении результатов лечения в контрольной и основной группах между собой было выявлено, что применение эндоназального электрофореза в сочетании с акупунктурой достоверно усиливает эффективность медикаментозной терапии в улучшении показателей обонятельного нерва в пороговом тесте на 143,5% ( $p < 0,01$ ), дискриминационном тесте на 129,5% ( $p < 0,01$ ), идентификационном тесте на 184,5% ( $p < 0,01$ ) и по общему количеству баллов на 148,7% ( $p < 0,01$ ).

Важно отметить, что по результатам лечения в контрольной группе 10 пациентов продолжали страдать гипосмией и 5 пациентов anosмией. В основной группе 4 пациента выздоровели полностью и 11 пациентов, несмотря на улучшение состояния, страдали от гипосмии (рис. 6).



Рис. 6. Выраженность нарушения обоняния у пациентов в контрольной и основной группах после лечения

Fig. 6. The severity of olfactory impairment in patients in the control and main groups after treatment

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности сочетанного применения эндоназального электрофореза 5% раствором мексидола и акупунктуры при лечении пациентов с пост-ковидной anosмией. Данный метод лечения усиливает эффективность медикаментозной терапии в 1,5 раза.

По нашему мнению, эффективность эндоназального электрофореза обусловлена проникновением раствора мексидола через слизистую оболочку носа под воздействием электрического тока с последующим передвижением препарата периневрально через обонятельные нити и далее через обонятельную луковицу (лат. *bulbus olfactorius*) и обонятельный тракт (лат. *tractus olfactorius*) с созданием лекарственного депо в тканях обонятельной луковицы. В других работах было выявлено, что введение мексидола с помощью эндоназального электрофореза позволяет активизировать неспецифические механизмы адаптации и развитие компенсаторно-приспособительных реакций периферической и центральной нервной системы, способствует формированию коллатералей сосудов в зоне воздействия тока и положительно влияет на реологические свойства крови путем повышения тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза и активации плазменный фибринолиза [14].

Антивоспалительный эффект акупунктуры, приводящий к снижению уровня фактора некроза опу-

холи TNF- $\alpha$  и С-реактивного белка, был доказан экспериментально во многих работах [15].

Акупунктура способствует высвобождению нейропептидов из нервных окончаний, контролирующих сосудорасширяющие и противовоспалительные эффекты в окружающих тканях [16].

Доказаны и другие противовоспалительные механизмы акупунктуры, такие как взаимодействие с субстанцией Р и регуляция взаимосвязи между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [17].

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

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

### Литература / References

- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 889-890. DOI:10.1093/cid/ciaa330
- Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008; 82 (15): 7264-7275. DOI:10.1128/JVI.00737-08
- Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12 (1): 8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
- van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol*. 2015; 235 (2): 277-287. DOI: 10.1002/path.4461
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020; 173 (8): 672-675. DOI: 10.7326/M20-2428
- Saltagi AK, Saltagi MZ, Nag AK, Wu AW, Higgins TS, Knisely A, Ting JY, Illing EA. Diagnosis of Anosmia and Hyposmia: A Systematic Review. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2021; 12: 21526567211026568. DOI: 10.1177/21526567211026568; PMID: 34285823; PMCID: PMC8264728
- Renaud M, Thibault C, Le Normand F, McDonald EG, Gallix B, Debry C, Venkatasamy A. Clinical Outcomes for Patients With Anosmia 1 Year After COVID-19 Diagnosis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (6): e2115352. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.15352
- Burges Watson DL, Campbell M, Hopkins C, Smith B, Kelly C, Deary V. Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PLoS One*. 2021; 16 (9): e0256998. DOI: 10.1371/journal.pone.0256998

9. Landis BN, Frasnelli J, Reden J, Lacroix JS, Hummel T. Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131 (11): 977-981. DOI: 10.1001/archotol.131.11.977
10. Лопатин А.С. Современные методы исследования обонятельного анализатора. Динамика функции обоняния у пациентов с полипозным риносинуситом // *Consilium Medicum.* – 2014. – Т. 16, вып. 3. – С. 55-59. [Lopatin AS. Sovremennye metody issledovaniya obonjatel'nogo analizatora; Dinamika funkcii obonjanija u pacientov s polipozным rinosinusitom [Modern methods of research of olfactory analyzer; Dynamics of olfactory function in patients with polyposis rhinosinusitis]. *Consilium medicum.* 2014; 16 (3): 55-59. (In Russ.)].
11. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses.* 2014; 39 (3): 185-94. DOI: 10.1093/chemse/bjt072. PMID: 24429163.
12. Kershaw JC, Mattes RD. Nutrition and taste and smell dysfunction. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 4 (1): 3-10. DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.02.006
13. Mahmut MK, Croy I. The role of body odors and olfactory ability in the initiation, maintenance and breakdown of romantic relationships - A review. *Physiol Behav.* 2019; 207: 179-184. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.05.003
14. Пенионжкевич Д.Ю., Горбунов Ф.Е. Новые технологии нейрометаболической терапии при цереброваскулярных заболеваниях // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2009. – Т. 109, вып. 7. – С. 19-22. [Penionzhkevich DYu, Gorbunov FE. Novye tehnologii nejrometabolicheskoy terapii pri cerebrovaskuljarnyh zabolevanijah [New technologies of neurometabolic therapy in cerebrovascular disease]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni SS Korsakova* [Journal of Neuralgy and Psychiatry SS Korsakov]. 2009; 109 (7): 17-21. (In Russ.)].
15. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life an updated review. *Chem Senses.* 2014; 39 (3): 185-194. DOI:10.1093/chemse/bjt072
16. Kavoussi B, Ross BE. The neuroimmune basis of anti-inflammatory acupuncture. *Integr Cancer Ther.* 2007; 6 (3): 251-257. DOI:10.1177/1534735407305892
17. Hong SH, Ding SS, Zhang K, Xu Y, Zhao X, Xuan LH, Guo Y. Development of Researches on Cytokine Mechanisms in Analgesia and Anti-inflammation in Acupuncture Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2016; 41 (5): 469-473. PMID: 29071952

**ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Том 15, выпуск 2, 2022**

*Научно-практический журнал*

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*  
Верстка *Ф.А. Ибрагимовой*. Корректор *С.В. Амирханова*

*Формат 60x84 1/8. Дата выхода 28.04.2022*  
*Усл.печ.л. 15,35. Тираж 300 экз. Заказ*

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен  
ООО ММЦ «Современная клиническая медицина»,  
420043, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Вишневского, 57–83.

**THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE**

**Volume 15, issue 2, 2022**

*Scientific-practical journal*

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova*.  
Page make-up – *F.A. Ibragimova*. Proofreader – *S.V. Amirkhanova*

*Format 60x84 1/8. Release date 28.04.2022*  
*Conventional printer's sheet 15,35. Circulation – 300 copies. Order*

Free price

Original make-up page is made by  
Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd,  
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57–83.

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей, научных работников, на специализированных конференциях и выставках в России, ближнем и дальнем зарубежье.

Электронная версия журнала, состав редакционной коллегии и редакционного совета, а также правила для авторов и рецензентов размещены в свободном доступе на сайтах:  
[www.vskmjournal.org](http://www.vskmjournal.org), [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru), [e-library.ru](http://e-library.ru), [cyberleninka.ru](http://cyberleninka.ru),  
[twitter.com/vskmjournal](https://twitter.com/vskmjournal)

